Aus dem Institut für Medizinische Biometrie
der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. rer. nat. K. Dietz

Quantitative Modelle zur Epidemiologie der Poliomyelitis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Dr. rer. nat. Hans Bernhard Uehleke
aus München

1983

Aus dem Institut für Medizinische Biometrie
der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. rer. nat. K. Dietz

Quantitative Modelle zur Epidemiologie der Poliomyelitis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Dr. rer. nat. Hans Bernhard Uehleke
aus München

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. H. Ritter
1. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. K. Dietz
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H.-J. Gerth

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45

Diese Arbeit entstand in den Jahren 1981-1983 am Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen. Ich danke sehr herzlich Herrn Prof.Dr. K. Dietz für seine Anregung zu dieser Arbeit und sein ständiges Interesse und besonders für seine Ideen und Ratschläge.

Herrn Prof. Weise, Bundesgesundheitsamt, Berlin, und Herrn Prof. Gerth, Tübingen, bin ich für Ihre freundliche Beratung sehr dankbar.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547613_0008

Inhalt

1. Einführung 5

1.1 Geschichte der Poliomyelitis 5

1.2 Problematische Daten über Poliomyelitis 9

1.3 Abhängigkeit des Paralyse/Infekt-Verhältnisses vom Alter 14

1.4 Schutz durch mütterliche Antikörper 19

1.5 Weitere Faktoren für die Epidemiologie 21

2. Entwicklung quantitativer Modelle 25

2.1 Problemstellung 25

2.2 Altersabhängige epidemiologische Modelle ... 27

2.3 Vergleich der Modelle mit alterspezifischen Daten 41

2.4 Paralytische Inzidenz bei nichtkonstanter Bevölkerung 46

2.5 Diskussion 53

3. Modelle zur Impfung 58

3.1 Einführung in die Impfmethoden und deren Erfolge 58

3.2 Modell zur Impfung mit Lebendimpfstoff 63

3.3 Modell zur Impfung nach Geburt 70

3.4 Diskussion über verschiedene Impfstrategien . 73

4. Erkenntnisse über die Epidemiologie der Poliomyelitis mittels quantitativer Modelle 76

Literatur 79

1. Einführung

1.1 Geschichte der Poliomyelitis

Das wahrscheinlich älteste Dokument über Poliomyelitis stellt ein altägyptischer Denkstein aus dem 13.Jahrhundert vor Christus dar (Ranke, 1932). Man muß ferner annehmen, daß sich unter den in der Literatur der Antike und auch in der Bibel genannten "Lahmen" ein bedeutender Anteil durch Poliomyelitis verursacht wurde.

Anfang des 19. Jahrhunderts tauchten die ersten klinischen Beschreibungen der Poliomyelitis auf: in England 1795; in Italien 1813; und in Indien 1823 (Paul,1955). Heine (1840) faßte die Lähmungszustände als Folge einer einheitlichen Krankheit auf und vermutete den Sitz der Erkrankung im Rückenmark. Er gab mit dem Titel seiner zweiten Monographie der Krankheit den heute noch gültigen Namen "Spinale Kinderlähmung" (Heine, 1860).

Allerdings führte man die Kinderlähmung damals auf einen im Blut zirkulierenden Giftstoff, z.B. auch Blei, zurück, der meist anläßlich eines Traumas (Verletzung oder Zahndurchbruch) oder Überanstrengung seine Wirkung entfalten sollte. Die Ärzte schenkten jedoch der Krankheit

weiterhin wenig Beachtung. Einzelne Beschreibungen über örtlich und zeitlich gehäufte Fälle tauchten zwar früh auf (Bell, 1836; Badham, 1836; Colmer, 1843), die Hypothese einiger Kliniker, Kinderlähmung sei eine Infektionskrankheit, wurde erst später durch die Ausbrüche in Frankreich (Cordier, 1888) und Stockholm (Medin, 1891) ernst genommen. Wickmann (1911) legte dann die Grundlagen für das epidemiologische Konzept der Kinderlähmung, indem er die Bedeutung von abortiven Fällen als Überträger hervorhob.

Nach 1900 wurden erstmalig größere Epidemien in Nordamerika und Westeuropa registriert. Diese Epidemien folgten einander in unregelmäßigen Abständen von mehreren Jahren und wurden immer verheerender. Diese Entwicklung trat um einige Jahre verspätet in vielen Teilen der Welt auf.

In den Jahren zwischen 1943 und 1950 gelang es, das Poliovirus als Krankheitserreger in den verschiedenen Geweben und vor allem im Stuhl nachzuweisen. Dabei entdeckte man auch die drei verschiedenen Virustypen und lernte, das Virus auf Gewebekulturen zu züchten (Enders, Weller und Robbins, 1949).

In vielen Ländern war die Einführung der Totstoffimpfung ab 1955 (Salk, 1955) und/oder der Lebendstoffimpfung ab 1959 (Sabin, 1957) ein durchschlagender Erfolg. Paralytische Fälle von Poliomyelitis verschwanden dort praktisch vollständig. In vielen weiteren insbesondere unterentwickelten Ländern bekommt man die Poliomyelitis nicht unter Kontrolle, obwohl zum Teil aufwendige Impfprogramme durchgeführt werden.

Das Interesse an der Kinderlähmung hat jedoch auch bei uns nicht nachgelassen, obwohl bei uns so gut wie keine neuen Fälle gemeldet werden (Weise, 1978). Die geringer werdende Impffreudigkeit in Verbindung mit Einwanderung von Infektiösen aus anderen Ländern (insbesondere der Türkei) läßt eine gewisse Furcht vor plötzlich aufkommenden Epidemien berechtigt erscheinen. Beispiele für solche plötzlich auftretenden Epidemien gibt es nicht nur aus der Zeit vor der Impfung, sondern auch 1971 in Argentinien, 1970 in Mexiko, 1978 in Belgien (Bijkerk, 1978) und 1978 in Spanien (BGB 1980).

Die Impfung ist jedoch andererseits mit Nebenwirkungen und Kosten verbunden. Daher muß man abwägen, ob die Impfung nach mehr oder weniger weltweiter Ausrottung des Virus eingestellt werden kann.

Der Frage nach einer optimalen Impfstrategie kann man nur dann nachgehen, wenn über die epidemiologischen Eigenheiten der Poliomyelitis und ihrer Parameter Klarheit besteht. In der Literatur finden sich ganz verschiedene und widersprüchliche Vorstellungen über das epidemiologische Verhalten der Poliomyelitis. Diese werden wir im folgenden kurz darstellen und dann mittels quantitativer Methoden verschiedene Konzepte auf ihre Berechtigung überprüfen. Mit einem quantitativ überprüften Konzept können wir Modelle unter Einschluß von Impfung konstruieren und damit eine optimale Impfstrategie entwerfen.

1.2 Problematische Daten über Poliomyelitis

Sehr unterschiedliche Verläufe der Poliomyelitis machen eine einheitliche und vollständige Erfassung schwierig, obwohl man die verschiedenen Verläufe formal wie folgt abgestuft hat:

Nach Paul (1955) sind Paralytische Fälle diejenigen Major-Illness - Fälle, bei denen bleibende oder vorübergehende Lähmungen auftreten. Nichtparalytische Fälle sind der andere Teil der Major-Illness-Fälle, bei denen allerdings bestimmte klinische Kriterien einer ZNS-Beteiligung erfüllt sein müssen. Abortive Fälle haben nur uncharakteristische klinische Zeichen; daher wird in der Regel der Verdacht auf einen abortiven Polioverlauf nur bei gleichzeitig bestehenden Polioepidemien geäußert werden. Den Verdacht kann man dann durch (aufwendigere) Antikörperuntersuchungen erhärten. Inapparente Erkrankungen - von den abortiven nicht klar abzugrenzen - sind "silent infections" und lassen sich nur durch (zufällig durchgeführte) Antikörperuntersuchungen erkennen. Die Häufigkeit der verschiedenen Verläufe kann man aus Abb.1 entnehmen.

Leichtere Verläufe lassen sich also nur mit größerem Aufwand sicher erkennen. Wegen der unspezifischen Symptome

läßt sich ein leichter Polioverlauf besonders bei kleinen Kindern kaum erfassen.

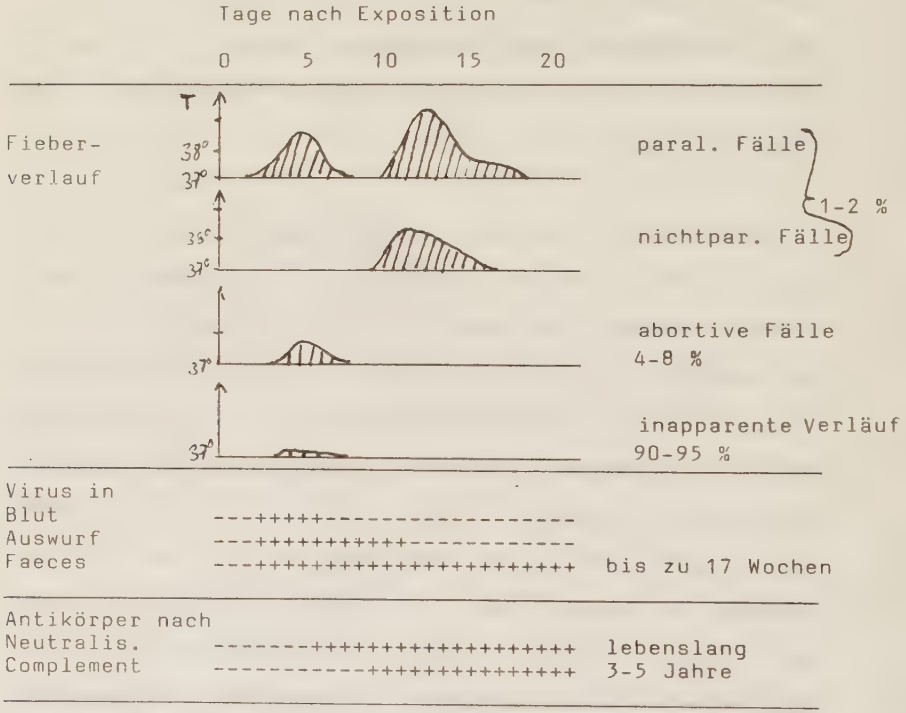


Abb.1: Die verschiedenen Polioverläufe (nach Paul, 1955).

Der häufig inapparente Verlauf bestimmt entscheidend das epidemiologische Konzept: Kinderlähmung ist eine hochkontagiöse Krankheit und unterscheidet sich übrigens auch in ihrer räumlichen Ausbreitungsform kaum von den ebenfalls hochkontagiösen Masern (Rosen und Thooris, 1953).

Bei Statistiken über die Inzidenz der Poliomyelitis muß man daher immer genau beachten, welche Fälle genannt sind. In vielen Ländern wurden die Erfassungsgruppen im Lauf der Zeit geändert. So wurden beispielsweise in den USA vor 1940 nur wenige nichtparalytische Fälle registriert, während der Zeitspanne 1945-54 waren es dann etwa die Hälfte der gemeldeten Fälle. (Hiermit behaupten wir jedoch nicht, daß das Verhältnis konstant bleiben müßte; siehe weiter unten.)

In Entwicklungsländern ist selbst die Erfassung der paralytischen Fälle völlig unzureichend. Dies trat erst kürzlich besonders deutlich in Ghana zu Tage, als man aus der Prävalenz von gelähmten Schülern eine paralytische Inzidenz von mindestens 28/100 000 pro Jahr errechnete, während nur 2/Million gemeldet waren (Nicholas et al.,1977; Ofusu-Amaah et al.,1977). Damit scheint die alte Vorstellung zweifelhaft, daß die Kinderlähmung in den Entwicklungsländern erst mit besseren hygienischen Verhältnissen zum Problem wird.

Daraus läßt sich auch die Spekulation herleiten, daß die Kinderlähmung bereits in den letzten Jahrhunderten recht häufig gewesen sein könnte, und keineswegs erst gegen Ende des letzten Jahrhunderts stark zugenommen hat.

Nach neueren Erkenntnissen muß man wohl davon ausgehen, daß in vielen Ländern eine recht hohe Paralyse-Inzidenz von 20-30/100 000 pro Jahr herrscht (und herrschte).

Bei der Erfassung von paralytischen Poliofällen können umgekehrt fälschlich Erkrankungen erfaßt werden, die durch andere Enteroviren bedingt sind. Besonders das Enterovirus 71 kann Verläufe verursachen, die ein Polioähnliches Krankheitsbild einschließlich von paralytischen Erscheinungen zeigen. Skelekov (1955) erwähnt einen Anteil von 61% "untypisierbarer" Viren bei Proben von Nichtparalytischen Fällen, den man nach heutigem Wissenstand anderen Enteroviren zuordnen kann. Sabin (1981) weist darauf hin, daß bis zu 40% von klinischen Fällen in Wirklichkeit durch andere Viren verursacht wurden. Bei gut durchimpften Bevölkerungen liege dieser Anteil noch höher, da die Impfung nur Schutz gegen Polioviren und nicht gegen andere Enteroviren verleiht. Daher muß man recht strenge Kriterien für die Diagnose fordern. Wechselwirkungen zwischen Enteroviren und Polioviren (Interferenz) spielen eine zusätzliche Rolle in der Epidemiologie.

Angaben über die paralytische Inzidenz einer ungeimpften Population sind demnach mit vielen Fehlern und Unsicherheiten behaftet.

Die epidemiologische Situation wird jedoch durch die Gesamtinzidenz (Anzahl der neu Infizierten pro Zeitheit) gekennzeichnet. Diese läßt sich wegen der Nichterfaßbarkeit der leichten Verläufe nur über Umwege berechnen. So kann man die Gesamtinzidenz aus der (eher bekannten) Paralyse-Inzidenz berechnen, wenn das Paralyse/Infekt-Verhältnis bekannt ist. Eine weitere Möglichkeit ist die Bestimmung des durchschnittlichen Infektionsalters. Dabei muß beachtet werden, daß das Infektionsalter erheblich vom Erkrankungsalter abweichen kann. Daher ist es notwendig, die Immunitätslage der Population durch Antikörper-Bestimmungen zu erfassen.

Wir wollen zunächst das Paralyse/Infekt-Verhältnis aufgreifen. Ältere Literaturangaben (eine Zusammenstellung findet man bei Nathanson und Martin (1979)) reichen von 1/50 bis 1/500. Heute geht man von noch niedrigeren Verhältnissen bis 1/2000 aus (pers. Mitt. Prof. Weise, BGA, Berlin). Das Verhältnis ist jedoch von weiteren Einflüssen abhängig und soll daher in nachfolgenden Abschnitten näher besprochen werden.

1.3 Abhängigkeit des Paralyse/Infekt-Verhältnisses vom Alter

"The question of the effect of age on the host response to infection with poliomyelitis virus is largely unanswerable but nevertheless provocative."(Horstmann, 1955).

Früher versuchte man, den Einfluß des Infektionsalters auf den Verlauf der Krankheit durch Betrachtung von "virgin soil"-Epidemien zu klären. Hierbei soll eine ganze (isolierte) Population suszeptibel sein, was man in der Praxis dann annahm, wenn dort seit längerem keine Fälle bekannt geworden waren. Bei vielen solchen virgin-soil-Epidemien scheint die Altersgruppe unter vier Jahren deutlich weniger paralytisch zu erkranken; die paralytische Inzidenz bei älteren Kindern ist dreimal so hoch, vgl. die Diskussion verschiedener Berichte in Horstmann (1955).

Andererseits ist bekannt, daß gerade Kleinkinder bevorzugt infiziert werden, wie man durch Bestimmung von fäkalem Virus (Brown et al.,1954) und durch Bestimmung von Serokonvertern in verschiedenen Altersgruppen (Bodian und Pfaffenberger, 1954; Melnick und Ledinko, 1953) nachweisen konnte.

Daraus folgt, daß der Verlauf bei jüngeren Kindern leichter ist; diese Tatsache ist auch bei anderen Viruserkrankungen bekannt. Es fällt dabei auf, daß nicht nur wenig paralytische Fälle, sondern auch wenig nichtparalytische Fälle bei Kleinkindern gemeldet wurden. Dies könnte aber auch durch die Schwierigkeit der klinischen Diagnose eines nichtparalytischen Verlaufs beim Kleinkind erklärt werden (Abrahamson und Greenberg, 1955).

Andere davon abweichende Berichte über angebliche virgin soil-Epidemien finden eine Erklärung darin, daß eine früher stattgefundene Epidemie übersehen worden war. Diese könnte ja durch einen der weniger virulenten Virustypen (II oder III) hervorgerufen worden sein, so daß wenige oder keine schweren Verläufe aufgetreten waren. Eine gewisse Kreuzimmunität besteht zwischen den einzelnen Virustypen, so daß einmal Infizierte zumindestens gegen schweren und schwersten Verlauf durch andere Virustypen geschützt sein könnten (Sabin,1952; Hammon und Sather,1953 . Dieser Schutz (Kreuzimmunität) läßt jedoch nach vielen Jahren nach, wodurch der schwerere Verlauf bei Erwachsenen erklärt werden könnte.

Untersuchungen der Inzidenz in verschiedenen Altersgruppen einer Population, in der laufend Infektionen

mit Polioviren auftreten, ergeben sehr undurchsichtige Ergebnisse, was angesichts der komplexen Wechselwirkung (Interferenz) der drei verschiedenen Poliovirus-Typen zusammen mit der Interferenz mit anderen Enteroviren und dem Einfluß vieler weiterer Faktoren nicht überrascht.

Das altersabhängige Paralyse/Infekt-Verhältnis per se könnte Ursache für eine Zunahme der paralytischen Inzidenz sein, wenn durch bessere hygienische Umstände das Erstinfektionsalter mit Polio nach oben verschoben wird. Diese Theorie - von Nathanson und Martin (1979) das "Dogma" genannt - wurde von vielen Autoren für die Zunahme der gemeldeten Poliofälle von 1900 bis 1950 herangezogen. Nathanson und Martin (1979) bezweifelten erstmals das Dogma, nachdem sie Daten gefunden haben, die eine Erhöhung des Erkrankungsalters bei ungefähr gleichbleibender paralytischer Inzidenz aufweisen. Wir werden daher weiter unten den Einfluß des Erkrankungsalters auf die paralytische Inzidenz in einem quantitativen Modell untersuchen.

Es gibt auch etliche Erklärungsversuche für den Mechanismus des mit dem Alter ansteigenden Paralyse/Infekt-Verhältnisses: Eine mögliche Erklärung sah man in dem größeren Streß und den damit verbundenen höheren

Cortisolspiegeln bei älteren Kindern (vgl. S.22). Andererseits wurde eine antiprovozierende Wirkung des immunosuppressiven Cortisols allein (ohne Trägersubstanz) festgestellt (Bodian, 1953).

Eine neue Hypothese wurde kürzlich von Wyatt (1976) vorgestellt: Durch ein bestimmtes Gen sei die im Lauf der ersten Lebensjahre zunehmende Paralyse-Anfälligkeit festgelegt. Dabei werden Homozygote schneller phänotypisch Paralyse-gefährdet als Heterozygote. Wyatt stützt diese Hypothese auf die Häufung von Paralysen in bestimmten Familien und bei Zwillingen. Der Mechanismus soll über eine Freisetzung von Motor-Neuron-Antigen aus durch Poliovirus geschädigten Neuronen funktionieren. Ist dabei eine genügende Anzahl von spezifischen Lymphozyten gegen dieses Motor-Neuron-Antigen vorhanden, was durch das Gen und das Lebensalter bestimmt sei, so findet eine Autoimmunreaktion statt, welche die eigentliche Ursache der Paralyse sei. In der Tat hatte bereits Wickmann (1911) die in die gegeschädigten Neuronen eingedrungenen Lymphozyten erwähnt.

Eine gewisse Analogie zwischen diesem hypothetischen Mechanismus und dem bei Erkrankungen durch andere neurotrope Viren, wie die zur Zeit an Bedeutung gewinnende Zeckenbiß-Enzephalitis, könnte bestehen. Diese wird ja gerade durch Cortisol behandelt, um die Lymphozytenreaktion zu unterdrücken. Nach Wyatts Hypothese dauert die Proliferation der betreffenden Lymphozytenpopulation bis zu der Größe, wo sie Paralyse hervorrufen kann, bei Homozygoten ca. 2 Jahre, bei Heterozygoten 5-10 Jahre.

1.4 Schutz durch mütterliche Antikörper

Neugeborene sind durch diaplazentar übertragene Antikörper geschützt, besonders wenn die Mutter vor nicht allzu langer Zeit eine (Re-)Infektion durchgemacht hat. Aus Antikörperprofilen (z.B. in Paul und Horstmann, 1955) ist ersichtlich, daß die Titer in den ersten Lebensmonaten exponentiell abfallen. Der Schutz gegen schweren Krankheitsverlauf besteht vermutlich auch bei sehr niedrigen Antikörpertitern. Der selten auftretende schwere Verlauf bei Säuglingen kann dann auftreten, wenn die Mutter keine Antikörper besaß, was vor allem in weniger durchseuchten Populationen (mit guten hygienischen Bedingungen) vorkommen kann.

Der Mechanismus der mütterlichen Antikörper steht als Erklärung für die Alterverteilung der Paralysen in Konkurrenz zum altersabhängigen Paralyse/Infekt-Verhältnis (Dogma). Nach dem schnellen Absinken der Antikörpertiter innerhalb des ersten Lebensjahres ergibt sich nach dem Modell der mütterlichen Antikörper ein konstantes Paralyse/Infekt-Verhältnis für ältere Kinder.

Da das mittlere Infektionsalter in den Industrieländern schon lange über 1 Jahr liegt, erscheint es auf den ersten Blick unwahrscheinlich, daß der so kurz andauernde Schutz durch mütterliche Antikörper sich so stark auf das gesamte epidemiologische System auswirken soll.

Wir werden im Kapitel 2 quantitative Modelle für beide Vorstellungen (Dogma und mütterliche Antikörper) entwickeln und durch Vergleich mit den verfügbaren Daten zu klären versuchen, welche von beiden Vorstellungen richtig(er) ist. Zuerst wollen wir aber noch kurz weitere Faktoren für die Epidemiologie besprechen.

1.5 Weitere Faktoren für die Epidemiologie

Die auffallende (oder aufgefallene) "Zunahme" der paralytischen Fälle in der ersten Hälfte unseres Jahrhunderts hat viele weitere Hypothesen und Spekulationen hervorgerufen.

Eine Änderung der Virulenz scheint jedoch infolge des zeitlich und räumlich unterschiedlichen Auftretens der "Zunahme" unwahrscheinlich. Studien von Polioviren aus der ganzen Welt (Gear, 1959) zeigen, daß die Viren innerhalb der jeweiligen Typen jeweils die gleiche Virulenz aufweisen. Eine Variation des Virus ohne Veränderung des Antigens könnte trotzdem erfolgt sein (Syverton, 1955).

Die relativen Verhältnisse zwischen den 3 Typen könnten sich (vielleicht in Abhängigkeit von hygienischen Bedingungen) zugunsten des virulenteren Typs I verschoben haben. Allerdings ließ sich Typ I überall auf der Welt nachweisen (Gear, 1959), während die starke "Zunahme" der Fälle in vielen Entwicklungsländern erst nach 1959 auftrat. Dies spricht auch gegen die Spekulation, daß sich Anfang unseres Jahrhunderts der Typ I aus Typ II entwickelt habe und sich dann nach und nach ausgebreitet habe.

Der Einfluß von genetischen Faktoren ist nicht eindeutig nachgewiesen worden. Unterschiedliche Inzidenz in verschiedenen Rassen erklärt sich eher mit unterschiedlichen hygienischen Bedingungen. Zur Hypothese der genetisch programmierten Empfänglichkeit von schwerem Verlauf nach Wyatt (1976) vergleiche S. 17.

Soziale Faktoren spielen nicht nur wegen unterschiedlichen hygienischen Bedingungen eine große Rolle. Auch der Familiengröße sowie den Gewohnheiten bei der Kindererziehung (Kindergärten usw.) kommt wegen der möglicherweise dadurch verstärkten Übertragung des Virus in bestimmten Altersgruppen eine Bedeutung zu.

Der Einfluß der Bevölkerungsdichte per se scheint hingegen vernachlässigbar zu sein (Sabin, 1952).

Die Bevölkerungsstruktur kann sich stark auf die Epidemiologie auswirken, da die Größe der Population, deren Altersstruktur und damit die Verhältnisse von Suszeptiblen zu Immunen von der (evtl. schwankenden) Geburts- und Sterberate abhängen.

Eine mit Vitamin B1 oder Thiamin angereicherte Kost fördert den paralytischen Verlauf. Eine allgemeine Hungerdiät hingegen hat bei Mäusen schützende Wirkung Foster et al., 1943).

Körperliche Anstrengungen und Streß sowie Traumen jeglicher Art (Injektionen, Operationen, Krankheiten usw.) disponieren zu paralytischem Verlauf.

Tonsillektomie begünstigt den besonders schlimmen bulbären Verlauf - selbst Wochen nach der Operation (umfangreiche Literatur in Pötschke, 1956). Demnach ist das Fehlen der Tonsillen überhaupt für die Disposition zur Bulbärparalyse verantwortlich. Ein hoher Prozentsatz (78 %) aller an Polio gestorbenen Patienten hatten keine Tonsillen mehr. Auch Anderson und Rondaer (1954) konnten einen sicheren Zusammenhang zwischen Tonsillektomie und bulbären Verlauf nachweisen, nicht aber zwischen Tonsillektomie und Polioerkrankung überhaupt. Die Bedeutung der Tonsillektomie auf das epidemiologische Geschehen wird deutlich, wenn man bedenkt, daß mindestens die Hälfte aller Polio-Patienten tonsillektomiert waren, von denen 85 % bulbären Verlauf aufwiesen (Pötschke, 1956).

Die provozierende Wirkung der Tonsillektomie ließ sich auch tierexperimentell gut belegen.

Weitere provizierende Faktoren, deren quantitativer Effekt auf die Epidemiologie jedoch nicht erfaßbar ist, findet man in Wyatts Arbeit (1976).

Das Klima spielt eine große Rolle für die Epidemiologie: In den gemäßigten Klimazonen treten die Fälle fast ausschließlich während der Sommermonate auf. Dies kommt wahrscheinlich durch bessere Übertragung des Virus zustande, wie auch quantitativ gezeigt werden konnte (Yorke et al., 1979).

Auf jeden Fall wird hierdurch eine Epidemizität gefördert, d.h. es treten nicht in jedem Jahr gleichviele Fälle auf. In Nichtepidemiejahren kann sich bis zum nächsten "epidemischen Sommer" ein suszeptibler Pool aufbauen, in dem sich das Virus gut ausbreiten kann. Daher könnte sich die Epidemizität stark auf das Paralyse/Infekt-Verhältnis auswirken, da die infizierten Individuen inzwischen älter geworden sind. In tropischen Ländern ist die jahreszeitliche Häufung der Fälle nicht so ausgeprägt; trotzdem kann Epidemizität auftreten.

2. Entwicklung quantitativer Modelle

2.1 Problemstellung

Das nach dem Dogma mit wachsendem Infektionsalter immer größer werdende Paralyse/Infekt-Verhältnis wurde in Verbindung mit abnehmenden Infektionsparameter als Ursache des "Anstiegs" der Paralyse-Inzidenz herangezogen.
Nathanson und Martin (1979) zweifeln dieses Dogma stark an, und begründen ihre Zweifel mit einer ungenügenden Korrelation von Erkrankungsalter und Paralyse-Inzidenz. Letztere hatte sich z.B. in New York kaum verändert, während das mittlere Erkrankungsalter deutlich angestiegen war. Das niedrige Infektionsalter in den Entwicklungsländern bei (wie erst kürzlich gezeigt wurde; vgl. S.11) sehr hoher paralytischer Inzidenz spricht ebenfalls gegen das Dogma.

Das Modell der maternellen Antikörper wurde von vielen Epidemiologen als ungeeignet verworfen. Da die maternellen Antikörper ja nur in den ersten Lebensmonaten Bedeutung haben, scheint nämlich eine Variation der paralytischen Inzidenz mit dem Infektionsparameter unwahrscheinlich. Bedenkt man jedoch, daß evtl. gar keine "Zunahme" der Inzidenz erfolgte, so könnte dieses Modell gut geeignet sein.

Wir greifen jetzt die etwas verwirrende Diskussion der umfangreichen Literatur nicht auf, sondern konstruieren für beide Theorien einfache mathematische Modelle. Die Ergebnisse bezüglich Altersabhängigkeit und Inzidenz beider Modelle werden dann mit Daten aus der Zeit vor der Impfung (vor 1945) verglichen.

2.2 Altersabhängige epidemiologische Modelle

Wir konstruieren zur Vereinfachung des komplexen epidemiologischen Geschehens vereinfachte Modelle für den zeitlichen Gleichgewichtsfall (Steady State). Dies bedeutet, da zeitliche Schwankungen der Inzidenz (etwa jahreszeitliche oder mehrjährige Schwankungen) außer acht gelassen werden. Die Bedeutung dieser Vereinfachung und ihre Auswirkung auf die Ergebnisse wird weiter unten diskutiert.

Individuen im suszeptiblen Zustand X werden proportional der Infektionsrate λ in den infektiösen Zustand Y gebracht, von dem sie proportional der Genesungsrate γ in den immunen Zustand Z gebracht werden. Aus allen Kompartments erfolgt ein Abfluß proportional der Sterberate μ. Der Zufluß (Geburt) erfolgt in den suszeptiblen Pool. Die Mortalität an Poliomyelitis wird vernachlässigt. Damit ergibt sich folgendes Flußdiagramm:

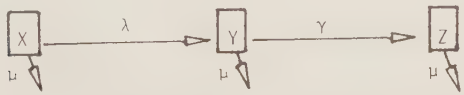


Abb.2: Flußdiagramm für die Suszeptiblen X, die Infektiösen Y und die Immunen Z mit Infektionsparameter λ, Genesungsrate γ, Sterberate μ.

Da die Genesungsrate gegenüber den anderen Parametern sehr groß ist, und in diesem zeitunabhängigen Modell das Infektionsrisiko von der jeweiligen Anzahl der Infizierten unabhängig sein soll, braucht man nur die Kompartments X und Z zu betrachten, mit der Infektionsrate λ als Flußparameter.

Die altersabhängigen Anteile x(a) und z(a) ergeben sich als Lösung der folgenden Differentialgleichung:

$$\begin{aligned} dx(a)/da &= -\lambda x(a) \\ dz(a)/da &= \lambda x(a) \end{aligned} \qquad (1)$$

mit den Anfangsbedingungen: $x(0) = \mu N$; $N = X + Z$

$z(0) = 0$.

Da die Geburtsrate gleich der Sterberate sein soll, bleibt die Gesamtbevölkerung konstant und kann ohne Beschränkung der Allgemeinheit gleich eins gesetzt werden. Es ergibt sich dann folgende Altersstruktur, welche für nicht zu hohe Lebensalter recht realistisch ist:

$$n(a) = \mu \exp(-\mu a) \; ; \quad N = \int_0^{\infty} n(a)\, da = 1 \qquad (2)$$

Eine noch einfachere Altersverteilung nimmt konstante Jahrgänge bis zum Alter $1/\mu$ an:

$$n(a) = \begin{cases} \mu & \text{für} \quad a < 1/\mu \\ 0 & \text{für} \quad a \geq 1/\mu \end{cases} \quad . \tag{2a}$$

Die Lösung der Differentialgleichung (1) ergibt sich:

$$\begin{aligned} x(a) &= \exp(-\lambda a) \\ z(a) &= (1 - \exp(-\lambda a)) \quad . \end{aligned} \tag{3}$$

Die Gesamtkompartments X und Z ergeben sich durch Summierung der Jahrgänge:

$$X = \int_0^\infty x(a)\, n(a)\, da = \int_0^\infty \mu \exp(-(\lambda+\mu)a)\, da = \mu/(\lambda+\mu) \quad ,$$

und (4)

$$Z = \int_0^\infty z(a)\, n(a)\, da = 1 - X \quad .$$

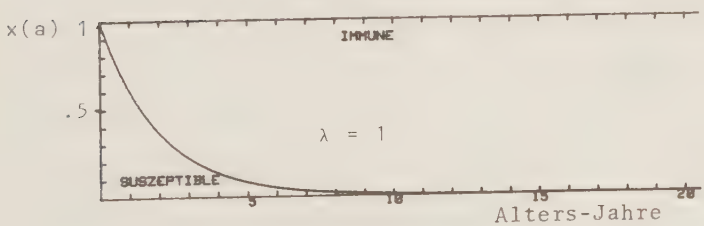


Abb.3: Bevölkerungsanteile von Suszeptiblen und Immunen in Abhängigkeit vom Lebensalter.

Die Anzahl der Infizierten in einer Zeiteinheit (Inzidenz) ist das Produkt der Suszeptiblen mit dem Infektionsparameter λ . Die altersspezifische Inzidenz i(a) (Anzahl der Infektionen in einer Altersgruppe pro Jahr pro Anzahl dieser Altersgruppe):

$$i(a) = \lambda x(a) = \lambda \cdot \exp(-\lambda a)$$

mit der Gesamtinzidenz (5)

$$I = \frac{1}{N} \int_0^{\infty} i(a)\, n(a)\, da = \lambda\mu/(\lambda+\mu) \quad .$$

Um die paralytische Inzidenz P bzw. p(a) zu erhalten, muß man noch das Paralyse/Infekt-Verhältnis V als weiteren Faktor zur Gl.(5) hinzufügen. Im einfachsten Fall mit

a) altersunabhängigem Paralyse/Infekt-Verhältnis V = const

ergibt sich somit für die paralytische Gesamtinzidenz P:

$$P = \frac{\lambda\mu V}{\lambda + \mu} \quad . \qquad (6)$$

In diesem Fall ist das mittlere Erkrankungsalter der tatsächlich Erkrankten $\underline{a}_p$ mit dem mittleren Infektionsalter der Infizierten $\underline{a}_i = 1/(\lambda + \mu)$ identisch.

Die entsprechende alterspezifische paralytische Inzidenz p(a) ergibt jedoch eine monoton mit dem Alter a fallende Exponentialfunktion; während in der Realität Kleinkinder ausgespart werden. Betrachtet man außerdem die Paralyse-Gesamtinzidenz P, so wächst sie mit größerem Infektionsparameter λ bis zum Grenzwert $\mu\nu$ (siehe Gl.6). Nach dem Dogma und auch nach der Theorie der mütterlichen Antikörper müßten für sehr große Infektionsparameter (=schlechte Hygiene-Bedingungen) die paralytischen Erkrankungen abnehmen.

Wir betrachten daher gleich den komplizierteren Fall mit einem

b) altersabhängigen Paralyse/Infekt-Verhältnis $\nu(a)$ nach dem Dogma

Hierbei nimmt man ein mit dem Lebensalter zunehmendes Paralyse/Infekt-Verhältnis an, was durch Daten von "virgin-soil-Epidemien" begründet wird. Wir benutzen als eine besonders allgemeine Verhältnisfunktion:

$$\nu(a) = \nu (1 - d \exp(-\beta a)), \quad d \leq 1 . \tag{7}$$

Hierbei würde d den Wert 1 annehmen, wenn man voraussetzt, daß Neugeborene nicht paralytisch erkranken. Der Fall des altersunabhängigen Paralyse/Infekt-Verhältnisses entspricht d = 0.

Für die Gesamt-Paralyseinzidenz ergibt sich jetzt anstelle von Gl.(6):

$$P = \int_0^\infty \lambda\mu e^{-(\lambda+\mu)a} \cdot V\cdot(1 - d\, e^{-\beta a})\cdot da$$

$$= V\lambda\mu \left(\frac{1}{\lambda+\mu} - \frac{d}{\lambda+\mu+\beta} \right) \qquad (8)$$

Das mittlere Erkrankungsalter einer Kohorte ergibt sich zu:

$$\underline{a}_p = \frac{1}{\lambda} \cdot \frac{1 - \frac{d\lambda}{\lambda+\beta} \quad \frac{\lambda}{\lambda+\beta}}{1 - \frac{d\lambda}{\lambda+\beta}} \cdot \qquad (9)$$

Leider enthalten Gln.(8 und 9) die zunächst nicht genau bekannten Parameter d, λ und β. Der Parameter V hingegen geht nur als Faktor in die Paralyse-Inzidenz ein.

Von Hillis (1979) wurde bereits der Spezialfall mit $d = 1$ bearbeitet. Die alterspezifische Erkrankungsinzidenz, d.h. die auf gleichstarke Alterskohorten bezogene Inzidenz lautet:

$$p(a) = \lambda(a)\, v(a) = \lambda V e^{-\lambda a} (1 - e^{-\beta a}) . \qquad (10)$$

Vernachlässigt man die Altersstruktur $n(a)$ bei der Integration (was für $\lambda \gg \mu$ zulässig ist), so erhält man die Gesamtinzidenz in guter Näherung (anstatt Gl.8):

$$P = \frac{\mu V \beta}{\lambda + \beta} \qquad (11)$$

In einer weiteren vereinfachenden Annahme setzte Hillis (1979) den Proportionalitätsfaktor $V = 1$. Dadurch ergibt sich dann ein sehr kleiner Wert für β. Der besondere Vorteil dieser Vereinfachungen liegt darin, daß man bei bekanntem mittleren Erkrankungsalter und bekannter paralytischer Inzidenz die Werte von λ und β explizit berechnen kann:

$$\underline{a}_p = \frac{2\lambda + \beta}{\lambda(\lambda+\beta)} = \frac{2 - P/\mu}{\lambda} \qquad (12)$$

Man kann Gl.(12) leicht nach λ auflösen, und setzt dann λ in die nach β aufgelöste Gl.(11) ein.

Ein kleiner Wert von β erlaubt folgende Näherung der Verhältnisfunktion der Gl.(10):

$$v(a) = (1 - e^{-\beta a}) \approx \beta a \qquad (10a)$$

Für diese Näherung treten die meisten Paralysen im Alter $a = 1/\lambda$ auf und die Gipfelhöhe $p_{max} = 1/e$ ist unabhängig vom Infektionsparameter λ. Für kleinere Werte von λ, für die allerdings die Vernachlässigung der Bevölkerungsstruktur ohnehin unzulässig ist, wird die Gesamtinzidenz zu groß.

Betrachten wir die Altersverteilung von paralytischen Erkrankungen nach Gl.(10) für verschiedene Werte von λ:

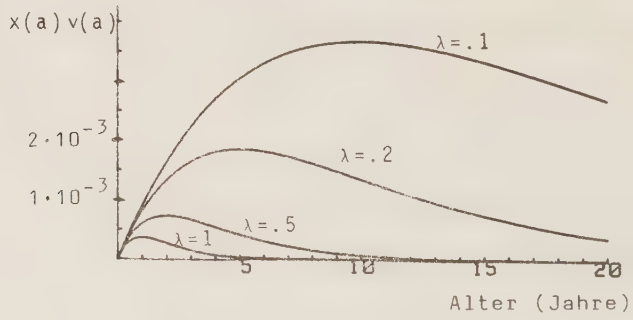


Abb.4: Altersverteilung von paralytisch Gefährdeten nach Gl.(10) mit $\beta = .001$, $V = 1$, $d = 1$ und verschiedene Werte für λ. (Die Anzahl der paralytischen Fälle erhält man durch Multiplikation der Kurven mit λ.)

c) altersabhängiges Paralyse/Infektverhältnis V(a) nach der Theorie der mütterlichen Antikörper

Neugeborene sind durch diaplazentar übertragene Antikörper vor Paralyse geschützt, wenn deren Mütter immun waren. Die mütterlichen Antikörper fallen dann bei den Säuglingen in den ersten Lebensmonaten exponentiell ab. Nimmt man an, daß der Schutz vor Paralyse im Mittel dem Anteil noch vorhandener mütterlicher Antikörper entspricht, so ergibt sich eine Verhältnisfunktion von derselben Form wie von Gl.(7). Allerdings ist diesmal V klein und ß groß, da ß jetzt die Abbaurate der mütterlichen Antikörper bedeutet: Damit ergibt sich der Anteil der paralytisch Gefährdeten zu:

$$p(a) = \lambda e^{-\lambda a} \cdot V(1 - de^{-\beta a}) \qquad (13)$$

Insbesondere für kleinere Werte von λ muß beachtet werden, daß nicht alle Mütter immun sind (Fall $d = 1$), sondern nur ein bestimmter Anteil. Dieser Anteil kann in guter Näherung als der Anteil immuner Menschen des (mittleren Gebär-) Alters von 25 Jahren angesetzt werden:

$$d = 1 - \exp(-\lambda 25) = z(25) . \qquad (14)$$

Der Schutz vor Paralyse ist nicht eindeutig vom Antikörpertiter bestimmt. Ein schwerer Verlauf kann nämlich auch durch niedrige Titer verhindert werden. Um dies zu berücksichtigen, könnte man einen kleineren Wert für β verwenden, als für die Abbaurate der mütterlichen Antikörper gemessen wurde. Eine weitere Möglichkeit wäre die Festlegung einer Schwelle, unterhalb derer ein Schutz nicht mehr gewährleistet ist. Bei einer bestimmten Abbaurate bedeutet dies jedoch nichts anderes als ein Schutz, der eine bestimmte Zeit nach Geburt anhält und dann schlagartig vergeht. Dies ist durch die Sprungfunktion in Abb.6 dargestellt.

Als Zwischenmöglichkeit zwischen einem einfachen Exponentialgesetz und einer Sprungfunktion bietet sich die Modellierung durch eine Kaskade von Kompartimenten an, die von den Neugeborenen nacheinander durchlaufen werden. Innerhalb der Kompartimente m_i sind die Säuglinge vor Paralyse geschützt. Nicht alle Mütter sind immun, so daß sich nach Gl.(14) nur der Anteil d der Neugeborenen im Kompartiment m_i befindet, während der Rest der Neugeborenen zum suszeptiblen Pool S gehört. Damit ergibt sich folgendes Flußdiagramm:

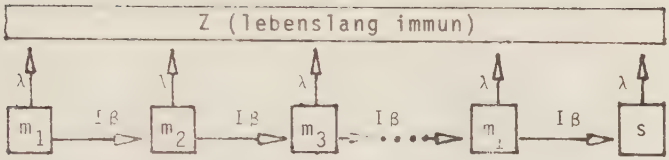


Abb.5: Flußdiagramm mit einer Kaskade von Kompartimenten m_i, die Schutz vor Paralyse durch maternelle Antikörper bieten.

Damit fällt der Schutz vor Paralyse gemäß der S-förmigen Kurve in Abb.6 ab. Im Grenzfall unendlich vieler Kompartimente ($I = \infty$) geht die S-förmige Kurve in die Sprungfunktion über.

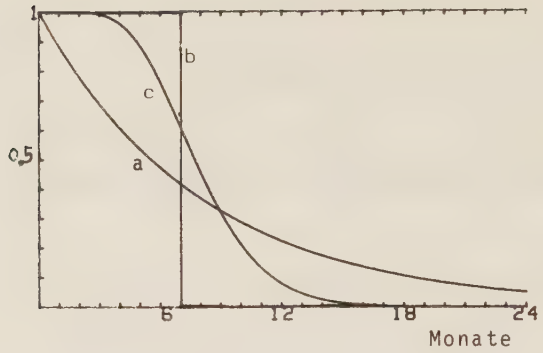


Abb.6: Anteil der durch mütterliche Antikörper Geschützten im Zeitverlauf

a) nach dem Exp.-Gesetz ($\beta = 1$)

b) Sprungfunktion (Sprung bei 7 Mon.)

c) nach Kaskadenmodell (S-Kurve). ($\beta = 1$; $I = 9$)

Die Gleichungen des Kaskadenmodells lauten:

$$\begin{aligned} dm_1(a)/da &= -(\lambda+I\beta)\, m_1(a) \\ dm_i(a)/da &= -(\lambda+I\beta)\, m_i(a) + I\beta m_{i-1}(a) \\ ds(a)/da &= -\lambda\, s(a) + I\beta m_j(a) \end{aligned} \qquad (15)$$

mit den Anfangsbedingungen:

$$\begin{aligned} m_1(0) &= d \\ m_i(0) &= 0 \\ s(0) &= 1 - d \end{aligned}$$

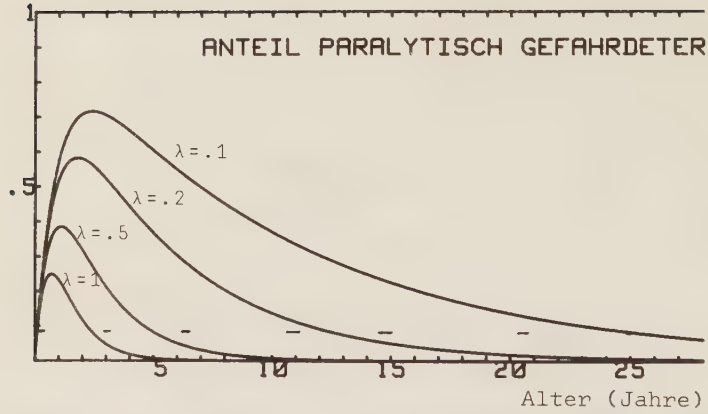
und $i = 2,3,4,\ldots,I$.

Die Lösung lautet:

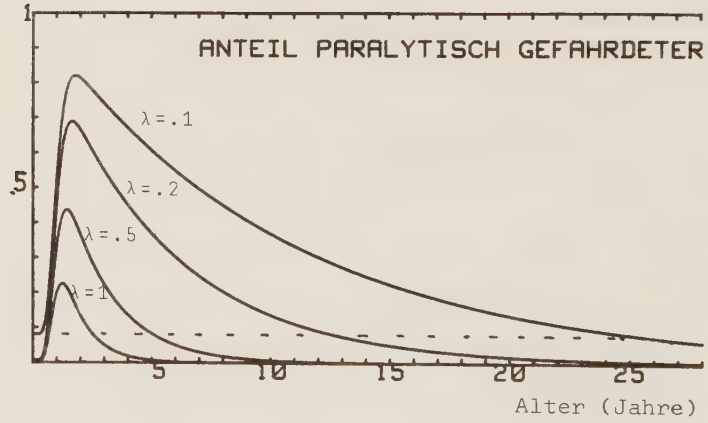
$$
\begin{aligned}
m_1(a) &= d\, e^{-(\lambda+I\beta)a} \\
m_i(a) &= d\, e^{-(\lambda+I\beta)a} \cdot \sum_{k=0}^{I} \frac{(I\beta a)^k}{k!} \\
s(a) &= (1-d)\, e^{-\lambda a} + d\, e^{-(\lambda+I\beta)a} \sum_{k=0}^{I} \frac{(I\beta a)^k}{k!}
\end{aligned}
\qquad (16)
$$

Mit Hilfe von Gl.(16) läßt sich der Anteil der immunen Mütter d (vgl. Gl.14) auf iterativem Weg berechnen: Man setzt einen Startwert für $d = 1-s(0) = 1-s(25)$ in Gl.(16) ein, berechnet dann den Anteil der Suszeptiblen im Alter von 25 Jahren, $s(25)$, und berechnet daraus den nächsten Wert von d, usw. Dieses Iterationsverfahren konvergiert recht schnell, d.h. die sukzessive erhaltenen Werte für d unterscheiden sich bald kaum noch.

In Abb.7 zeigen wir den Anteil durch Paralyse Gefährdeten $s(a)$ in Abhängigkeit vom Alter. Hierbei sind $I = 9$ Kompartiments verwendet, sowie $\beta = 1$. Der Anteil der immunen Mütter d wurde für jeden Wert von λ in der oben beschriebenen Weise berechnet und entspricht dem Anteil der immunen Personen im Alter von 25 Jahren.



a



b

Abb. 7a und b: Anteil paralytisch Gefährdeter nach dem Modell der mütterlichen Antikörper mit $\beta = 1$.

a) nach dem Exponentialgesetz (oder $I = 1$).

b) nach dem Mehrkompartmentmodell mit $I = 9$.

2.3 Vergleich der Modelle mit alterspezifischen Daten

Bei den beiden alternativen im letzten Abschnitt entwickelten quantitativen Modellen (das Modell b des Dogmas und das Modell c des Schutzes durch mütterliche Antikörper) sind etliche Parameter unbestimmt. Die Sterberate μ spielt jedoch für nicht allzu kleine Werte des Infektionsparameters λ kaum eine Rolle und wird daher im Folgenden auf $\mu = 1/50$ festgesetzt. Der Parameter d wird im Falle des Dogmas gleich 1 gesetzt und ist im Fall der mütterlichen Antikörper durch λ bestimmt. Somit bleiben die Parameter λ, β und V unbestimmt.

Im Gegensatz zu Hillis (1979), die eine explizite Schätzung ihrer Parameter in Abhängigkeit von Gesamtinzidenz und mittlerem Paralysealter verwendet, berechnen wir auf numerischem Weg solche Parametersätze (λ, β, V), deren zugehörige Kurven möglichst gut den Daten entsprechen. Wir berechnen also für einen Datensatz eine Ausgleichsfunktion mit 3 Parametern und ziehen als Gütefunktion die Abweichungsquadratsumme der "Meßpunkte" heran.

Die Suche nach einem lokalen Minimum der (stark nichtlinearen) Abweichungsquadratsumme als Funktion der 3 Parameter λ, β und V erfolgt nach der von Steward modifizierten Davidson-Fletcher-Powell Methode (Lill,1970).

Dabei gibt man einen Parametersatz vor, von dem aus die Suche nach dem nächsten lokalen Minimum erfolgt. Die Gütefunktion enthält allerdings um so mehr lokale Minima, desto weiter die "Meßpunkte" streuen. Daher funktioniert das Verfahren nur bei einigermaßen "schönen" Daten in dem Sinn, daß bei verschiedenen Vorgaben von Parametersätzen immer dasselbe Minimum gefunden wird. Bei streuenden Daten hingegen wird ein Minimum gefunden, welches ganz in der Nähe des entsprechenden vorgegebenen Parametersatzes liegt. Das absolute Minimum kann mit diesem Verfahren nicht berechnet werden.

Bei den folgenden Beispielen benutzten wir Daten von Hillis (1979); die Inzidenz in den Alterskohorten wurde hierbei im ersten Bild (Abb.8a) aus der Altersverteilung einer Stichprobe und der bekannten Gesamtinzidenz an klinischen Fällen berechnet; bei Abb.8b ist die alters-spezifische Inzidenz bekannt und wurde - da es sich um ein Epidemiejahr handelt - auf die durchschnittliche Inzidenz einer 10-Jahresperiode normiert.

Zum Vergleich geben wir auch die von Hillis (1979) erhaltenen Parameterwerte an.

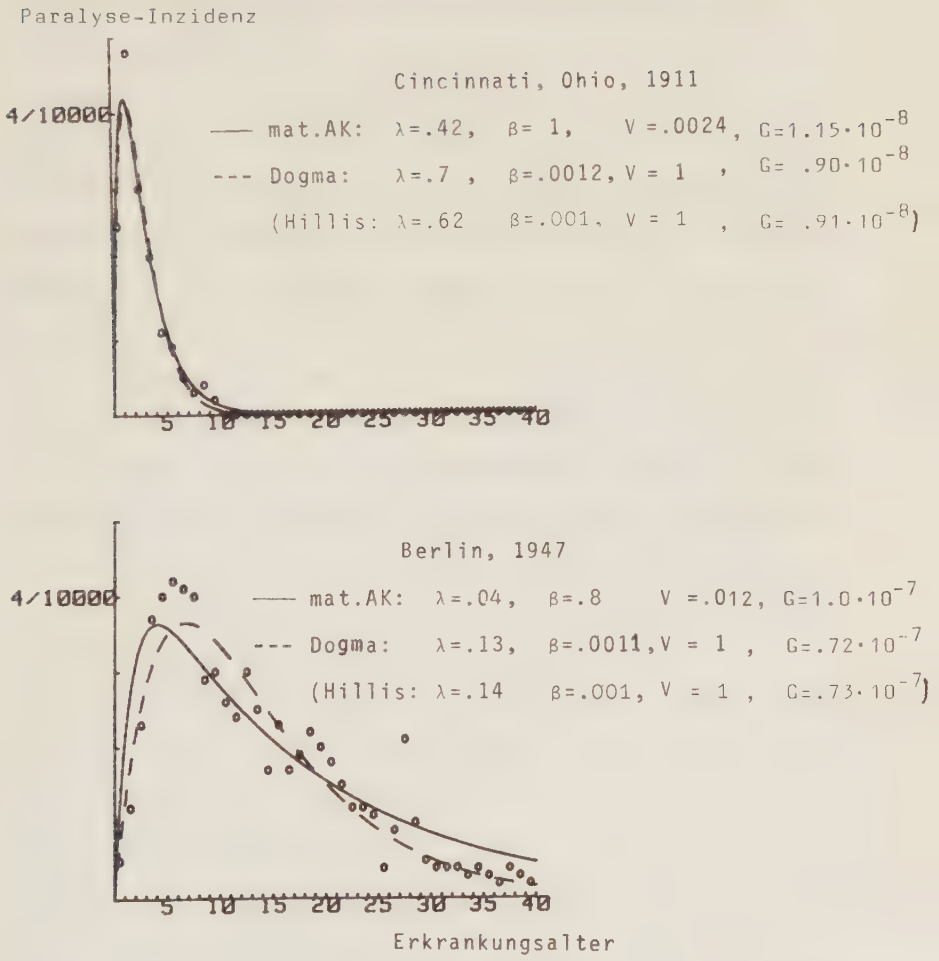


Abb.8: Paralytische Fälle in Abhängigkeit des Alters.

o Daten ; —— Ausgleichskurve nach mat. Antik.

---- Ausgleichskurve nach Dogma .

G: Wert der Gütefunktion (Fehlerquadratsumme).

Wie Abb.8 zeigte, lassen sich die Datensätze durch beide Modelle recht gut "fitten". Für das Dogma ergeben sich Parameterwerte in derselben Größenordnung wie die von Hillis (1979). Wir berechneten auch die Güte (Abweichungsquadratsumme) für die von Hillis berechneten Parameter; im Vergleich ist die Güte unserer Parametersätze für den Fall des Dogmas allerdings etwas besser. Die Güte der Kurven nach dem Modell der mütterlichen Antikörper ist teilweise etwas schlechter, liegt aber noch in derselben Größenordnung. Beim Betrachten der Kurven fällt auf, daß das Maximum der Kurve nach dem Modell der mütterlichen Antikörper gegenüber den Daten zu weit links zu liegen scheint.

Bei Datensätzen, bei denen die Datenpunkte stark streuen oder einer Kurve mit mehreren Maxima entsprechen würden, erhalten wir beim Modell der Dogma ganz andere Parameterwerte als Hillis. Unsere Güte ist dann viel besser als die für ihre Parameter berechnete. Die Güte der Ausgleichsfunktion nach dem Modell der mütterlichen Antikörper hängt stark vom Ausgangswert der Parameter ab (hauptsächlich von β). Bei solchen streuenden Daten ist die Anwendung unseres Verfahrens nicht sinnvoll.

Die Streuung und Mehrgipfeligkeit der Daten ist jedoch zwanglos durch Schwankungen der Inzidenz zu erklären. Diese Schwankungen spielen besonders dann eine Rolle, wenn der Infektionsparameter λ klein ist, so daß sich nur alle paar Jahre genügend Suszeptible angesammelt haben, daß eine größere Epidemie entstehen kann (Epidemizität). In der Tat ist i.A. die Streuung der Daten bei größeren Werten von λ bedeutend kleiner (vgl. Hillis, 1979).

Ein weiterer Effekt dieser Epidemizität ist die Erhöhung des mittleren Erkrankungsalters. Dadurch verschiebt sich auch der Paralyseinzidenz-Gipfel nach rechts, wie wir das bei den Daten gegenüber unseren Kurven sehen können (vgl. Abb.8).

2.4 Paralytische Inzidenz bei nichtkonstanter Bevölkerung

Wir gehen in diesem Abschnitt nicht mehr von einer Population konstanter Größe aus, sondern führen zwei verschiedene Größen, die Geburtsrate κ und die Sterberate μ ein. Damit wird die Bevölkerungsgröße zeitabhängig, $N(t)$.

Dabei ist jedoch unsicher, ob die Änderung der Bevölkerungsgröße zu einer Veränderung des Infektionsparameters λ führt, obwohl die hygienischen Verhältnisse unverändert vorausgesetzt werden.

Zur Überprüfung, ob der Infektionsparameter λ unabhängig von der Bevölkerungsgröße ist, müssen wir folgendes zeitabhängiges Modell heranziehen:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \kappa N(t) - (\lambda+\mu)x \\ \dot{y} &= \lambda x - (\gamma+\mu)y \\ \dot{z} &= \gamma y - \mu \cdot z \quad , \end{aligned} \tag{17}$$

mit $N(t) = x(t) + y(t) + z(t)$.

Der Infektionsparameter setzt sich aus dem Produkt der Kontaktrate β und dem Anteil der Infektiösen zusammen:

$$\lambda = \beta(N)\, y/N \; .$$

Wenn der Infektionsparameter λ unabhängig von N(t) sein soll, so muß für die realtiven Anteile an Suszeptiblen, Infektiösen und Immunen, $u = x/N$, $v = y/N$ und $w = z/N$ die Bedingung gelten, daß diese im Zeitverlauf unverändert bleiben: $\dot{u} = \dot{v} = \dot{w} = 0$.

Die Ableitung von N nach der Zeit lautet: $\dot{N} = (\kappa-\mu)N$, wobei die Geburtsrate κ sogar ihrerseits zeitabhänig sein könnte.
Damit ergibt sich

$$\dot{x} = \dot{u}N + \dot{N}u, \quad \dot{y} = \dot{v}N + \dot{N}v, \quad \dot{z} = \dot{w}N + \dot{N}w ,$$

dies in Gl.(17) eingesetzt, ergibt:

$$\begin{aligned} \dot{u} &= \kappa - (\beta(N)v + \kappa)u = 0 \\ \dot{v} &= \beta(N)vu - (\gamma+\kappa)v = 0 \\ \dot{w} &= \gamma v - \kappa w = 0 . \end{aligned} \tag{18}$$

Da u,v,w konstant sind, können obige Gleichungen nur dann erfüllt sein, wenn die Kontaktrate β konstant bleibt. Dies gilt auch für zeitabhängige Geburtsraten, da κ sich ohne weiteres aus dem System (Gl.18) eliminieren läßt.

Somit führt eine Änderung der Bevölkerungsgröße nicht zu einer Veränderung des Infektionsparameters λ .

Das Ziel dieses Abschnitts ist, die Paralytische Inzidenz in Abhängigkeit des Infektionsparameters darzustellen. Die entsprechenden Kurven werden für nichtkonstante Bevölkerungen voraussichtlich etwas anders aussehen, als die entsprechenden Kurven bei konstanter Bevölkerung. Bis jetzt haben wir gezeigt, daß die zu erstellende funktionale Abhängigkeit der Paralysen vom Infektionsparameter nicht dadurch gestört wird, daß der angesetzte Wert des Infektionsparameters mit Bevölkerungsgrößenänderungen (implizit) variiert wird.

Als erstes behandeln wir den (einfachsten) Fall des

1. Konstanter Geburtenüberschuß (bzw. -Defizit)

Für die Bevölkerungsstruktur $n(a,t)$ und die Bevölkerungsgröße $N(t)$ ergibt sich (anstatt Gl.(2)):

$$\begin{aligned} N(t) &= N(0)\cdot\exp((\kappa-\mu)t) \\ n(a,t) &= \kappa\cdot N(t-a)\cdot\exp(-\mu a) \\ &= \kappa\cdot N(t)\cdot\exp(-\kappa a)\ . \end{aligned} \tag{19}$$

Man sieht, daß sich die Bevölkerungsstruktur nicht ändert, sondern nur die Bevölkerungsgröße zeitabhängig ist. Für die Erkrankungsinzidenz in Analogie zu Gl.(5) erhalten wir:

$$\begin{aligned} I(t) &= \frac{1}{N(t)}\ \kappa \int_0^\infty \lambda\cdot e^{-\lambda a}\cdot N(t)\cdot e^{-\kappa a}\ da \\ &= \frac{\lambda\kappa}{\lambda+\kappa}\ . \end{aligned} \tag{20}$$

Für die paralytische Inzidenz ergeben sich für alle Modelle (a-c) aus Abschnitt 2.3 Formeln, bei denen statt der allgemeinen Sterbe- und Geburtsrate jetzt jeweils die Geburtsrate κ eingesetzt wird. In Abhängigkeit von der Geburtsrate ergeben sich zwar Variationen in der Gesamtinzidenz, die formale Abhängigkeit der Gesamtinzidenz vom Infektionsparameter bleibt jedoch erhalten (vgl. auch Abb.9b bzw. 9c für den Fall c - Modell der mat. Antik.). Diese Zunahme der paralytischen Inzidenz mit der Geburtsrate ist anschaulich leicht verständlich, da ja immer wieder ein größerer - auf die Gesamtbevölkerung bezogen - Pool nachgeboren wird, der teilweise nach einiger Zeit durch Paralyse gefährdet wird.

Wir betrachten ein weiteres Modell mit

2) variabler Geburtsrate

Dabei verwenden wir eine von der Zeit linear abhängige Geburtsrate $\kappa(t)$ an:

$$\kappa(t) = \kappa(0)\,(1 + \omega t) \quad . \tag{21}$$

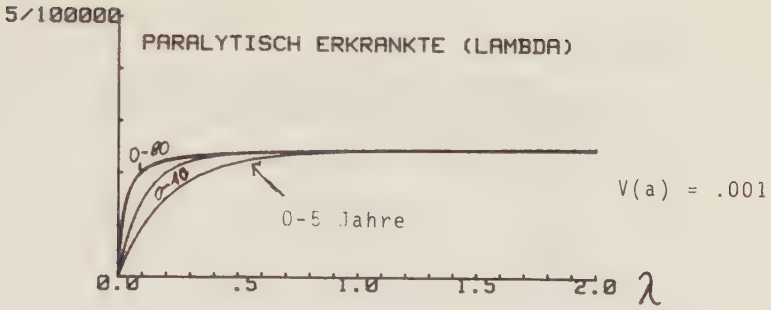
Für die Bevölkerungsgröße $N(t)$ und -Struktur $n(a)$ ergibt sich jetzt (anstatt Gl.(2) bzw.(19)):

$$
\begin{aligned}
N(t) &= N(0)\cdot\exp((\kappa(0)-\mu)t + \kappa(0)\omega t^2/2) \\
n(a,t) &= \kappa(t-a)\cdot N(t-a)\cdot\exp(-\mu a) \qquad (22) \\
&= \kappa(0)\cdot(1+\omega(t-a))\cdot N(t)\cdot\exp(\kappa(0)(\omega a^2/2-a))
\end{aligned}
$$

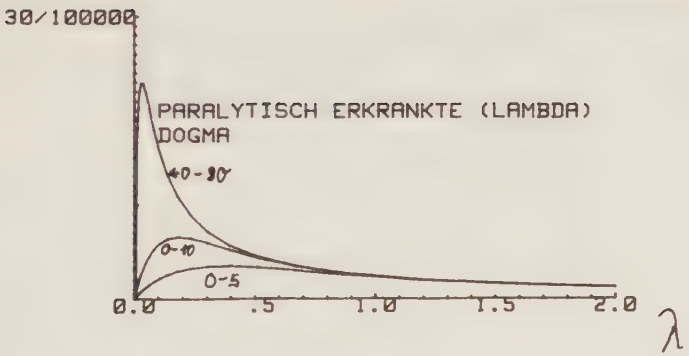
Dies ist eine neue Altersstruktur, die sich auch auf Größe und Altersstruktur der paralytischen Inzidenz auswirkt. Dies zeigen wir für das Modell der maternellen Antikörper in Abb.9e. In Abb.9 ist für die verschiedenen Modelle die paralytische Gesamtinzidenz als Funktion des Infektionsparameters λ geplottet. Dabei sieht man, daß die Variation der Inzidenz mit λ beim Modell des Dogmas viel größer ist (vgl. Abb.9b), als beim Modell des maternellen Antikörperschutzes (Abb.9c). Erhöhung der Geburtsrate ergibt nur anderen Maßstab für die Inzidenz (vgl. Abb.9c), während eine zeitabhängige Geburtsrate die Form der Kurve beeinflußt. In Abb.9d sieht man eine stärkere Variation der Inzidenz (abgehobenes Maximum) für eine mit der Zeit abfallende Geburtsrate (ω = -0.05). Damit wird die Form der Kurve der maternellen Antikörper bei fallender Geburtsrate (Abb.9e) derjenigen des Dogmas (Abb.9b) qualitativ ähnlicher.

In Abbn.(8a-e) sind außer der Gesamtinzidenz (Integriert über Altersgruppen 0-80 Jahre) auch noch die Teilinzidenzen für Altersbereiche bis 5 bzw. 10 Jahren geplottet (Integral von 0 bis 5 bzw. 10 Jahren).

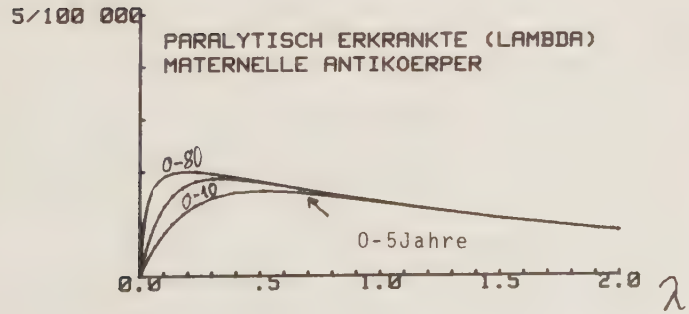
a


5/100000
PARALYTISCH ERKRANKTE (LAMBDA)
0-80
0-10
0-5 Jahre
V(a) = .001
0.0
.5
1.0
1.5
2.0
λ

b


30/100000
PARALYTISCH ERKRANKTE (LAMBDA)
DOGMA
40-80
0-10
0-5
0.0
.5
1.0
1.5
2.0
λ

c


5/100 000
PARALYTISCH ERKRANKTE (LAMBDA)
MATERNELLE ANTIKOERPER
0-80
0-10
0-5Jahre
0.0
.5
1.0
1.5
2.0
λ

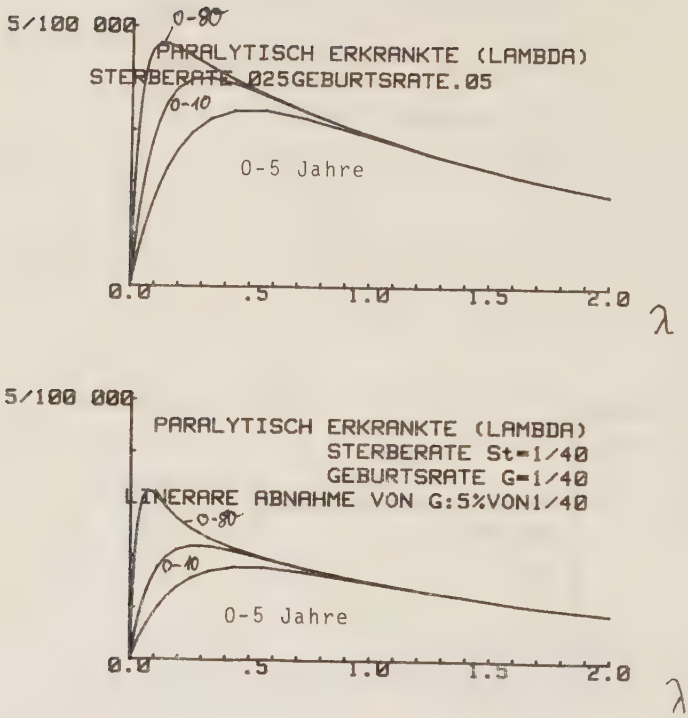


Abb.9a-e: Paralytische Inzidenz als Funktion des Infektionsparameters für $\mu = 1/50$.

a: Allgemeines Modell $P = \lambda\mu V \int \exp(-(\lambda+\mu)a) \cdot da$, $V = .001$.

b: Dogma $P = \lambda\mu V \int \exp(-(\lambda+\mu)a) \cdot (1-\exp(-\beta a)) \cdot da$, $V = 1$, $\beta = .001$, $(d=1)$.

c: mütt. Antik. $P = \lambda\mu V \int \exp(-(\lambda+\mu)a) \cdot (1-(1-\exp(-25\lambda))\exp(-\beta a)$, $V = .001$, $\beta = 1$.

d: wie c jedoch höhere Geburtsrate (κ statt μ mit $\kappa = 1/25$)

e: wie d jedoch im Zeitverlauf abnehmende Geburtsrate

$P = \lambda V \int (1-\omega a) \cdot \exp((-\lambda-\kappa+\kappa\omega a)a) \cdot da$, $V = .001$, $\beta = 1$, $\kappa = 1/25$, $\omega = -.05$.

2.5 Diskussion

In Abschnitt 2.2. konstruierten wir zwei quantitative Modelle, welche den hypothetischen Mechanismus eines mit dem Erkrankungsalter steigenden Risikos von Paralyse (Dogma) bzw. des Schutzes Neugeborener durch mütterliche Antikörper berücksichtigen. Im Abschnitt 2.3 zeigte es sich jedoch, daß aus dem Vergleich von vorhandenen Daten über Paralyse in verschiedenen Altersgruppen nicht entschieden werden kann, welches der beiden Modelle den Daten eher entspricht. Die Daten lassen sich nämlich mit beiden Modellen recht gut "ausgleichen", und ein zugehöriges Antikörperprofil, aus dem der Infektionsparameter λ bestimmt werden könnte, konnten wir nicht finden.

Das Modell der mütterlichen Antikörper hat zwar das Maximum der Paralysen bei geringerem Erkrankungsalter (weiter links) als die Daten; dies könnte man durch den Einfluß der unberücksichtigten Inzidenzschwankungen erklären: Während des Winters oder einer epidemiefreien Zeit wächst ein Pool an älteren noch nicht infizierten Kindern, bei denen der Schutz durch mütterliche Antikörper nicht mehr existiert.

Aus altersbezogenen Erkrankungsdaten kann man nicht zu einer Falsifizierung einer der beiden Theorien gelangen. Hierzu müßte gleichzeitig der Wert des Infektionsparameters λ bekannt sein.

Aus der Abhängigkeit der paralytischen Inzidenz vom Infektionsparameter könnte man zu einer Entscheidung gelangen. Leider liegen unterschiedliche Daten über Inzidenz in bestimmten Bevölkerungen vor. Vor einigen Jahren galt es als Tatsache, daß starke Unterschiede der paralytischen Inzidenz durch unterschiedliche hygienische Bedingungen hervorgerufen seien. Durch bessere Hygiene steigt demnach die Erkrankungshäufigkeit. Diese Abhängigkeit ist beim Dogma deutlich gegeben, jedoch auch beim Modell der mütterlichen Antikörper, wenn man eine abnehmende Geburtsrate mit einbezieht. (Ein Abfall der Geburtsrate kann durchaus mit besseren hygienischen Umständen korrelieren.)

Eine abfallende Geburtsrate in den USA von 1915-40 und ein nachfolgender Geburtsratenanstieg wurde übrigens bereits von Dauer (1955) mit der Zunahme der Paralysen bei älteren Kindern gebracht. Wir lieferten damit die Bestätigung der Richtigkeit von Dauer´s Vermutung durch unser Modell.

Nach neueren Untersuchungen ist jedoch die Möglichkeit gegeben, daß die paralytische Inzidenz in Wirklichkeit seit langem ziemlich unabhängig von den hygienischen Umständen ist. Dies würde aber eindeutig gegen das Dogma sprechen, bei dem die paralytische Inzidenz stark mit dem Infektionsparameter variiert.

Der Hinweis, daß sich bei einigen Daten die paralytische Inzidenz trotz gestiegenem Erkrankungsalter erniedrigt hat (Nathanson und Martin, 1979), ist nach dem Modell der mütterlichen Antikörper leicht dadurch zu erklären, daß der Infektionsparameter kleiner als der des Maximums geworden ist (- auf Abb.9c befindet man sich also links vom Maximum). Das Paralysen-Maximum nach dem Dogma würde hingegen bei einem unrealistisch kleinen Infektionsparameter sein. Damit spricht dieser Hinweis eindeutig gegen das Dogma.

Berichte über Altersverteilungen bei "virgin soil"-Epidemien, die eher dem Dogma entsprechen, sind immer älteren Datums und so fehlt der Nachweis, daß es sich wirklich um reine "virgin soil"-Epidemien handelte.

Insgesamt reichen auch unter Benutzung quantitativer Modelle die Daten nicht aus, um eine der beiden Theorien zu falsifizieren, neuere Erkenntnisse sprechen eher für das Modell der mütterlichen Antikörper.

Eine weitere Möglichkeit ist die summarische Zusammenfassung der beiden Modelle (Hillis, 1979). Nach Dauer (1955) ist nämlich eine unterschiedliche Alterverteilung von spinalen bzw. bulbären Verläufen gegeben. Hillis konnte die Altersverteilung der spinalen Verläufe durch ihr Modell fitten (mit $V = .003$ und $\beta = .7$), welches dann nach unserer Interpretation das Modell der maternellen Antikörper darstellt. Die Verteilung der Bulbärparalysen konnte ebenfalls gefittet werden (mit $V = 1$ und $\beta = .0003$), welches dann dem Dogma entspricht. Außer diesem Datensatz existiert u.W. kein weiterer Datensatz mit der Aufschlüsselung in spinale und bulbäre Fälle. Ein Fitten von nicht aufgeschlüsselten Daten mit dem Kombinationsmodell ist kaum aufschlußreich, da das Modell dann mindestens 5 Parameter enthält.

Ein weiterer noch nicht berücksichtigter Faktor für die Epidemizität ist die Interferenz zwischen den 3 Polio-Virustypen untereinander und auch zu anderen Enteroviren. So treten in Jahren mit hohem Poliovirus-Umlauf wenig andere Enteroviren auf und umgekehrt. Bang (1975) weist darauf hin, daß dadurch eine Verzögerung der Erstinfektion auftreten kann, was Dietz (1979) an einem quantitativen Modell belegte.

Interferenz tritt aber auch zwischen Wild- und Impf-Viren auf: Beim Hineinimpften in eine bestehende Epidemie werden allerdings nur die geimpften Kinder geschützt und das Weiterbestehen der Epidemie kaum eingeschränkt (Sabin, 1963). Umgekehrt kann man durch gehäufte Verabreichung von Impfviren an einen Großteil der Kinder Impfvirus-Epidemien erzeugen, die dann ihrerseits andere Enteroviren deutlich unterdrücken (Sabin, 1960). Die Rolle der Impf-Viren wird jedoch im folgenden Kapitel ausführlich behandelt.

3. Modelle zur Impfung

3.1 Einführung in die Impfmethoden und deren Erfolge

Der erste Versuch einer Impfung gegen Poliomyelitis war ein Mißerfolg. Kolmer (1936) hatte einen angeblich attenuierten Impfstoff aus Affen-rückenmark gewonnen, der 1935 etwa 10 000 Kindern größtenteils in zwei Dosen injiziert wurde. Von diesen Kindern erkrankten 9 paralytisch bzw. tödlich und weitere nichtparalytisch.

1955 wurde dann die Impfung mit Totimpfstoff (Salk, 1955) eingeführt (in Deutschland ab 1958) und bewirkte eine Reduzierung der allerdings sowieso rückläufigen Inzidenz. Diese inaktivierte Polio-Vakzine (IVP) ergibt eine gute humorale Immunität, jedoch keine beständigen Antikörper; daher hielt man die Injektion von Booster-Dosen für notwendig (so auch Assaad, 1978). Der quantitative Effekt von Impfkampagnen mit IVP läßt sich jedoch wegen der Epidemizität nicht leicht beurteilen. In Deutschland wurde auch nur ein Durchimpfungsgrad von ca. 25% der 1-8-Jährigen erreicht, der im wesentlichen nur einen Schutz der Geimpften bedeutet und sich auf die Epidemiologie wenig auswirkt. Immerhin traten danach keine der ganz großen Epidemien, wie in der vorausgegangenen Jahren gewütet hatten, auf.

In anderen Ländern wurden ähnliche Ergebnisse berichtet. Eine sehr konsequente Strategie führte in Finnland zur Ausrottung der Poliomyelitis; der Durchimpfungsgrad betrug allerdings auch über 97% Mehrfachgeimpfte (Pentinen, 1978; Lapinleimu und Stenvik, 1981). Letztere Autoren weisen darauf hin, daß mit IVP geimpfte Kinder auch dann noch gegen schwere Verlaufsformen geschützt sind, wenn keine Antikörper mehr meßbar sind (ebenso Salk und Salk, 1977). Geimpfte übertragen bei ihrer Infektion das Virus, da durch IVP keine lokale (intestinale) Immunität erreicht wird. In Belgien und vielen anderen Ländern konnte man hingegen trotz einer Durchimpfung von über 80% keine Ausrottung erreichen (Andre, 1978).

Später stellte sich heraus, daß der Impfstoff von Salk mit dem Virus SV 40 kontaminiert war, dem im Experiment eine kanzerogene oder zumindestens transformierende Wirkung zugeschrieben wird. Erst kürzlich konnte man durch eine 19 Jahre lange Nachbeobachtung die mögliche "Zeitbombe", daß Millionen von Geimpften den Keim des Krebses in sich tragen, entschärfen (Mortimer et al. und Burton et al, 1981).

Die orale Impfung mit attenuierten Lebendviren nach Sabin (1957) (in Berlin ab 1960, in Westdeutschland ab 1962) brachte einen deutlichen Erfolg. Diese OVP ist viel leichter und billiger durchzuführen. Die Immunität unterscheidet sich in ihrer Beständigkeit nicht von der durch natürliche Infektion erworbenen, wobei sich ebenfalls eine lokale Resistenz ausbildet. Sabin (1963) gibt an, daß die natürlichen Infektionsketten abbrechen, wenn 75% der vorschulkinder mit OVP geimpft werden. In den Ländern, in denen eine Ausrottung der Poliomyelitis erreicht wurde, liegt die Durchimpfung meist höher als 75%; viele Autoren forderten nämlich auch bei der OVP eine Durchimpfung von ber 90%, was z.B. von Sabin (1978) bestritten wird.

Bei der OVP besteht nämlich die Möglichkeit der Ansteckung von Nichtgeimpften durch frisch Geimpfte. Dieser Effekt stellt aus epidemiologischer Sicht eine Steigerung der wirksamen Durchimpfung dar (Stichwort: inapparente Immunisierung, Sabin, 1978). Rossier et al. (1978) bestreiten dagegen die Bedeutung der inapparenten Immunisierung zumindestens bei einem hohem Lebenstandard wie in Ottawa. Die Zurückdrängung des Wildvirus durch inapparenten Impfvirusumlauf würde durch einen Interferenzmechanismus erfolgen. Bis jetzt ist allerdings noch nicht sicher erwiesen, ob die guten Erfolge der fast völligen

Ausrottung der Poliomyelitis in vielen Ländern trotz einer Durchimpfung von nur etwa 80% durch den Mechanismus der inapparenten Immunisierung erklärt werden kann. In Deutschland wird beispielsweise eine Durchimpfung von 80% in einigen Bundesländern erst ab dem 8. Lebensjahr erreicht. Allerdings wird hier unter Impfung auch die zweimalige Impfung verstanden. Da 71% der einmal Geimpften einen zweiten Impfschluck erhalten, müssen umgekehrt 100% im entsprechenden Alter den ersten Impfschluck erhalten haben. Grob abgeschätzt haben in Deutschland 30-40% der Kinder bereits nach dem 1.Lebensjahr eine Impfung erhalten. (Zur Problematik der Impferfassung in Deutschland und entsprechende Zahlen: Pöhn, 1978).

Es wird immer wieder die Frage diskutiert, ob eine moderne IVP nicht möglicherweise günstiger wäre (Assad, 1978). Salk (1978) weist darauf hin, daß in den USA inzwischen mehr Fälle durch Impfviren hervorgerufen werden, als durch die Wildviren, die ja praktisch völlig zurückgedrängt sind. Ehrengut (1978) erhält besonders viele Impfkomplikationen im Alter von 2 Jahren. Andere Autoren halten diese "Impfkomplikationen" für zufällig gleichzeitig auftretende Erkrankungen anderer Ursache; bei älteren Untersuchungen könnte auch eine gleichzeitige Infektion durch das Wildvirus erfolgt sein.

Beide Impfmethoden sollen an quantitativen Modellen untersucht werden. Dabei soll insbesondere berechnet werden, ab welchem Anteil von Nichtgeimpften die Gefahr einer Epidemie nach einer Einschleppung von Wildvirus (Weise, 1978) bestehen könnte.

Hierbei berücksichtigen wir jedoch nicht, daß mit Totstoff geimpfte Personen durchaus als Überträger von Wildviren fungieren können, da durch die Totstoffimpfung keine (oder fast keine) lokale intestinale Resistenz induziert werden kann. Bei geringer Wildvirusdurchseuchung spielt dieser Effekt wohl keine große Rolle. Er findet in den folgenden quantitativen Modellen keine Berücksichtigung.

3.2 Modell zur Impfung mit Lebendimpfstoff

Im folgenden Modell soll die Auswirkung von Impfung mit Lebendviren quantitativ untersucht werden. Hierbei müßte man eigentlich ein System von partiellen Differentialgleichungen mit Ableitungen nach Zeit und Alter aufstellen. Wir vernachlässigen jedoch die Altersabhängigkeit und klammern damit den Effekt des Dogmas bzw. des Schutzes duch mütterliche Antikörper aus, um die analytische Berechnung möglich zu machen. Wir erweitern dann das übliche zeitabhängige Modell mit den Kompartments der Suszeptiblen X, den Infektiösen Y und den Immunen Z um das Kompartment Y_i der Impfvirus-Infektiösen.

Eine interkurrierende Infektion soll dabei ausgeschlossen werden, d.h. Infektiöse (Y) können nicht durch Impfvirus infiziert werden und umgekehrt. Die Immunität soll sowohl nach Wildvirus- als auch nach Impfvirus-Infektion lebenslang bestehen. Dies steht zwar in Widerspruch zu im Lauf der Jahre abfallenden Antikörpertitern, andererseits bleibt ein Schutz vor schwerem Verlauf wohl lebenslang bestehen, wie sich auch in den höchst seltenen paralytischen Verläufen bei älteren Erwachsenen bestätigt. Das Modell stellt sich damit folgendermaßen dar:

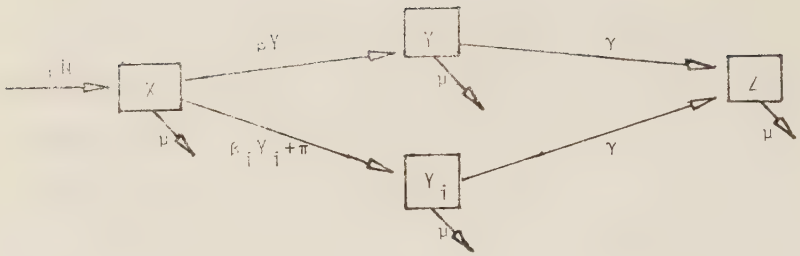


Abb.10: Flußdiagramm (zeitabhängig) bei Lebendstoffimpfung. β/β_i = Kontaktraten für Wild/Impfvirus γ = Genesungsrate, μ Sterbe- und Geburtsrate, π = Impfrate.

Der Kehrwert der Genesungsrate ist dann die mittlere infektiöse Zeit, der Kehrwert der Impfrate die mittlere Zeit, nach der die Population geimpft ist, was gleich dem mittleren Impfalter ist. Die entsprechenden Gleichungen lauten:

$$\begin{aligned} dX/dt &= N\mu - \beta XY - \beta_i XY_i - \mu X - \pi X \\ dY/dt &= \beta XY - (\gamma+\mu)Y \\ dY_i/dt &= \beta_i XY_i - (\gamma+\mu)Y_i + \pi X \\ dZ/dt &= \gamma(Y + Y_i) - \mu Z \end{aligned} \qquad (23)$$

Die Gesamtbevölkerung $N = X + Y + Y_i + Z$ kann ohne Beschränkung der Allgemeinheit auf $N = 1$ gesetzt werden. Eine (z.B. die letzte) der Gleichungen wird infolge der konstanten Gesamtbevölkerung überflüssig. Da man die Suszeptiblen nicht ohne weiteres von den Immunen unterscheiden kann, wird in der Praxis die gesamte Bevölkerung mit der Impfrate π geimpft. Bei genügend großen Impfraten kann man sich evtl. auf die Impfung der jüngeren Bevölkerung beschränken, da ältere Individuen mit ausreichender Sicherheit irgendwann bereits geimpft worden sind.

Die Kontaktraten β und β_i von Wild- und Impfvirus sind den Reproduktionsraten R bzw. R_i proportional:

$$R = \beta N/(\gamma+\mu), \quad R_i = pR, \quad p = \beta_i/\beta .$$

Der Fall der Totstoffimpfung ist für den Fall $\beta_i = 0$, oder $p = 0$ bereits im Modell eingeschlossen. Auch für den Fall der Totstoffimpfung wird ein lebenslanger Schutz vor Infektion vorausgesetzt.

Durch Nullsetzen der Ableitungen (linke Seite) in Gl.(21) erhält man die Steady States (Fließgleichgewichte) unseres Systems. Diese werden im folgenden dargestellt:

Der Steady State S1 ergibt sich zu:

$$
\begin{aligned}
S1: \quad X &= (\gamma+\mu)/\beta = 1/R \\
Y &= \mu/(\gamma+\mu) - \beta_i\pi/(\beta(\beta-\beta_i)) - (\mu+\pi)/\beta \\
&= \mu/(\gamma+\mu)\ (1 - 1/R\ (1 + \pi/(\mu(1-p)))\ ) \qquad (24) \\
Y_i &= \pi/(\beta-\beta_i) = \pi/(\beta(1-p)) \\
Z &= \gamma(Y + Y_i)/\mu \ .
\end{aligned}
$$

Dieser Steady State S1 hat nur für bestimmte Parameter Gültigkeit, da alle Komponenten zwischen 0 und 1 sein müssen: für $\pi>0$ muß $p<1$ gelten.

Für $\pi = 0$ lautet der Steady State:

für $p<1$: $X = 1/R$, $Y = \mu/(\gamma+\mu)\cdot(1-1/R)$, $Y_i = 0$

für $p=1$: $X = 1/R$, $Y+Y_i = \mu/(\gamma+\mu)\cdot(1-1/R)$.

Weitere Steady States ergeben sich mit $Y = 0$. Dabei ergibt sich für X die quadratische Gleichung:

$$RpX(1-X) = 1 - (1+\pi/\mu)X$$

Wir suchen nun nach Lösungen für X zwischen 0 und 1. Dabei ergibt sich nur im Fall $\pi = 0$ zwei Lösungen in diesem Bereich: $X = 1/Rp$ und $X = 1$

Für $\pi>0$ verbleibt nur die linke Nullstelle im Bereich. Daher lautet der Steady State S2:

$$S2: \quad X = \frac{1}{2} + \frac{1}{2Rp}\left(1+\frac{\pi}{\mu}\right) - \sqrt{\left(\frac{1}{2} + \frac{1}{2Rp}\left(1-\frac{\pi}{\mu}\right)\right)^2 - \frac{1}{Rp}}$$

$$Y = 0 \qquad (25)$$

$$Y_i = \mu(1-X)/(\gamma+\mu)$$

$$Z = \gamma Y_i/\mu \quad .$$

Der 3. Steady State S3 hat nur für $\pi = 0$ Bedeutung; es ist der sog. triviale Steady State mit $X = 1$, $Y=Y_i=Z = 0$. Für diesen Fall ohne Impfung sind die Steady States S1 und S2 durch Vertauschung von R und R_i zu erhalten.

Durch Einsetzen leicht gestörter Steady States (z.B. $Y = \varepsilon$) in die Systemgleichungen kann man folgende Aussagen über die Stabilität der Steady States erhalten: S2 ist stabil gegen Störungen, wenn $X < 1/R$. Durch eine größere Impfrate wird die X-Komponente von S2, die anfangs größer ist, immer kleiner. Schließlich fallen für eine kritische Impfrate $\pi = \pi_k$ beide Steady States zusammen. Für $\pi > \pi_k$ gilt nur noch S2 und ist außerdem stabil gegen Störungen.

Den Wert für die kritische Impfrate π_k erhält man leicht durch Auflösen der Y-Komponente von S1:

$$\pi_k = \mu(\beta-\beta_i)\,(1/(\gamma+\mu) - 1/\beta) \qquad (26)$$

$$= \mu(R-1)\,(1-p) \quad .$$

Setzen wir die Geburts- und Sterberate $\mu = 1/70$, sowie die Genesungsrate $\gamma = 30$ ein, und nimmt man eine Reproduktionsrate von etwa $R = 8$ für den Wildvirus an (aus Katzmann und Dietz, 1981) und schätzt die Reproduktionsrate der Impfviren auf höchstens die Hälfte, so erhält man folgende Werte für die kritische Impfrate:

R =	6	8	10
p = 0	.071	.1	.129
p = 1/3	.047	.067	.086
p = 1/2	.036	.05	.064

Die kritische Impfrate ist im Fall der Totstoffimpfung ($p = 0$) erheblich größer als für den Fall der Lebendstoffimpfung. Mit größerer Reproduktionsrate, also bei schlechten hygienischen Bedingungen, sowie bei höherer Geburts- und Sterberate nimmt die kritische Impfrate ebenfalls zu.

Falls Boosterimpfungen nicht notwendig sind, wie wir es in unserem Modell angenommen haben, würde eine Impfung von noch nicht geimpften Neugeborenen genügen. In Deutschland würde nach unseren Berechnungen eine Impfrate von $\pi = .1$ im Falle der Totstoffimpfung bzw. von $\pi = .05$ im Fall der Lebendstoffimpfung bereits Sicherheit vor Epidemien gewährleisten. Das mittlere Impfalter würde demnach bei 10 bzw. 20 Jahren liegen.

Impfprogramme sehen jedoch oft eine Impfung zu einem bestimmten Lebensalter nach der Geburt vor (etwa im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen); dieses Verfahren soll durch ein anderes Modell erfaßt werden.

3.3 Modell zur Impfung nach Geburt

In Abwandlung des bereits vorgestellten Impfmodells nehmen wir jetzt an, daß Neugeborene zu einem Anteil I sofort nach der Geburt geimpft werden (mit Lebend- oder Totimpfstoff). Die Gleichung des Systems lautet jetzt:

$$\begin{aligned} dX/dt &= N\mu(1-I) - \beta XY - \beta_i XY_i - \mu X \\ dY/dt &= \beta XY - (\gamma+\mu)Y \\ dY_i/dt &= \beta_i XY_i - (\gamma+\mu)Y_i + N\mu I \\ dZ/dt &= \gamma (Y + Y_i) - \mu Z \end{aligned} \qquad (27)$$

Wie im vorangehenden Abschnitt werden die Steady States berechnet. Wieder fallen für einen bestimmten Anteil erfolgreich Geimpfter I zwei Steady States zusammen. Diesmal lautet jedoch die Y-Komponente von S1:

$$Y = \mu/(\gamma+\mu) \cdot (1 - 1/R - I/(1-p)) \qquad (28)$$

Die Auflösung der Gl.(25) mit Y = 0 liefert dann:

$$\begin{aligned} I_k &= ((\beta-\beta_i)/\beta) \cdot (1 - (\gamma+\mu)/\beta) \\ &= (1 - 1/R)\ (1-p). \end{aligned} \qquad (29)$$

Damit ergeben sich folgende kritische Impfanteile:

R =	6	8	10
p = 0	0.83	0.88	0.90
p = 1/3	0.56	0.58	0.60
p = 1/2	0.42	0.44	0.45

Man kann der Tabelle entnehmen, daß der kritische Anteil erfolgreich geimpfter Neugeborener nicht so stark von den hygienischen Bedingungen abhängt. Im Falle der Lebenstoffimpfung reichen auffällig niedrige Impfanteile von weniger als 50 % aus, den Ausbruch einer Epidemie zu verhindern.

Erfolgt die Impfung von Neugeborenen erst einige Zeit (und zwar eine bestimmte Zeit) nach der Geburt, so müssen wir dies in unserem Modell berücksichtigen. Dies kann auf folgende Weise durchgeführt werden, obwohl unser Modell keine Altersabhängigkeit enthält: Man erhöht den Impfanteil so weit, bis die Z-Komponente von S2 um einen bestimmten Betrag über dem Wert der Z-Komponente des anderen Steady States S1 liegt. Erreicht dieser Betrag mindestens das Produkt aus Geburtsrate mal Impfalter, so ist eine Sicherheit vor Ausbruch einer Epidemie gegeben.

Ein Impfalter von 6 Monaten erhöht den kritischen Impfanteil nur um ca. 5%. Eine Impfung nach dem 1. Lebensjahr würde eine Erhöhung mehr als 10% verursachen. Diese Erhöhungen wirken sich besonders bei der Totstoff-impfung aus, da man dann einen Anteil von erfolgreich Geimpften von weit über 90% fordern muß.

3.4 Diskussion über verschiedene Impfstrategien

Wir stellten zwei Versionen eines neuentwickelten Impfmodells vor, welche sich gleichermaßen auf Totstoff-Impfung (IVP) und Lebendstoffimpfung (OVP) anwenden lassen. Dabei haben wir einfache Stabilitätsbetrachtungen der Steady States der zeitabhängigen Systeme durchgeführt, und konnten sogar den Einfluß des Impfalters bei Impfung in bestimmtem Alter berechnen, ohne ein altersabhängiges Modell heranzuziehen.

Länder mit höheren Impfraten bzw. Impfanteilen als die von uns errechneten Werte erreichten meistens eine Ausrottung der Poliomyelitis. Wir müssen jedoch darauf hinweisen, daß unsere Werte nur auf das Entstehen einer Epidemie bezogen sind: bei mehr Impfung als unseren Werten entspricht, können keine Epidemien entstehen, dagegen können einzelne ungeimpfte Personen trotzdem erkranken.

Unsere (und andere) Modelle setzen übrigens eine homogene Durchimpfung der Bevölkerung voraus; schließen sich bestimmte Bevölkerungsgruppen von der Impfung aus, so können innerhalb dieser "Subpopulationen" leicht Epidemien ausbrechen, wie sich in Holland eindrucksvoll zeigte (Bijerk, 1978).

Mit altersabhängigen Modellen (Dietz, 1975; Katzmann und Dietz, 1981) ist die Möglichkeit gegeben, das optimale Impfalter zu berechnen. Dabei können dann auch die Effekte der maternellen Antikörper und eine Abnahme derImmunität im Laufe der Zeit berücksichtigt werden. Die maternellen Antikörper werden jedoch bei uns nach der Ausrottung der Poliomyelitis mangels Booster-Infektionen der Mütter eine geringere Rolle spielen. Die Abnahme der Immunität nach der Lebendstoffimpfung wird gering beurteilt - sie kann sich im Einzelfall jedoch schrecklich auswirken. Das von Katzmann und Dietz berechnete optimale Impfalter ist unabhängig von der Kontaktrate und liegt etwa bei 2 Jahren.

Insgesamt kann von einer Einstellung der Impfung auch in weiterer Zukunft nicht die Rede sein; das Argument, daß man unnötig viele Impfkomplikationen hervorruft, kann keineswegs zu einer Einstellung der Impfung führen, sondern muß höchstens durch weitere Attenuierung der Impfviren entkräftet werden. Bei genügend großer Durchimpfung kann man ja aus epidemiologischer Sicht durchaus eine höhere Versagerquote in Kauf nehmen.

Die Frage bleibt offen, ob man durch Impfung in bestimmtem Alter (z.B. im Rahmen einer Vorsorge-Untersuchung) einen besseren Effekt erreicht, als durch Impfkampagnen etwa während einer bestimmten Woche im Frühjahr. Im ersten Fall erreicht man leichter eine hohe Impfbeteiligung I , bei der jedoch die inapparente Immunisierung eine geringere Rolle spielen wird wegen der vereinzelten Impfungen. In diesem Fall würde nach unseren Berechnungen ein Anteil von erfolgreich Geimpften von über 60 - 70 % erforderlich sein. Im Falle einer Massenimpfung, die in größeren Zeitabständen durchgeführt wird, kann sich das Impfvirus in dem größeren suszeptiblen Pool sehr gut ausbreiten. Hierbei ist jedoch die Zunahme der Virulenz des Impfvirus bei Mund-zu-Mund-Passage, die wahrscheinlich erheblich ist, nicht berücksichtigt. Nach unseren Berechnungen müßten in diesem Fall jedes Jahr ein Anteil von über 10% der Kinder geimpft werden, um ein mittleres Impfalter von unter 10 Jahren zu erreichen.

In Deutschland werden zur Zeit beide Impfstrategien nebeneinander durchgeführt. Ein genauer Überblick über den Impfstatus unserer Bevölkerung ist nicht möglich.

4. Erkenntnisse über die Epidemiologie der Poliomyelitis mittels quantitativer Modelle

Zum Abschluß wollen wir uns die kritische Frage stellen, welche Erkenntnisse wir über die Epidemiologie der Kinderlähmung gewinnen konnten, und ob man durch weitere Modelle weitere Aufschlüsse gewinnen könnte.

Mangels umfangreicherer Daten konnten wir mit unseren altersabhängigen Modellen lediglich zeigen, daß sich aus der Altersverteilung von Fällen keine Entscheidung für entweder die Richtigkeit des Dogmas oder des Schutzes durch mütterliche Antikörper getroffen werden kann. Bei bekanntem Infektionsparameter, den man am besten aus longitudinalen Antikörperprofilen berechnen könnte, könnten wir mit unseren Modellen eine eindeutige Aussage treffen.

Wir konnten außerdem zeigen, daß auch die Altersstruktur der Bevölkerung, insbesondere durch Schwankungen der Geburtsrate einen deutlichen Einfluß auf das epidemiologische Geschehen hat.

Für die quantitative Modellierung der zeitlichen Inzidenzschwankungen, die sich stark auf die Epidemiologie auswirken können, muß man zeitabhängige Modelle benutzen.

Ein entsprechendes zeitabhängiges System von Differentialgleichungen enthält eine mit der Jahreszeit schwankende Kontaktrate (vgl. Dietz, 1975). Obwohl ein solches System mehrjährige Inzidenzschwankungen (Dietz, 1975; Grossmann et al., 1977) oder sogar chaotisches Inzidenzverhalten (Smith, 1982) aufweisen kann, ist das System sehr empfindlich gegen kleinste Änderungen der Parameter, während die Daten bei ziemlich verschiedenen Parameterwerten dieselbe qualitative Struktur besitzen. Daher scheint es wenig sinnvoll, mit Hilfe eines solch empfindlichen Systems quantitative Berechnungen durchzuführen.

Für ein zeitabhängiges Modell, bei dem das Dogma bzw. die mütterlichen Antikörper eingeschlossen sind, muß man ein System von partiellen Differentialgleichungen heranziehen. Der Rechenaufwand für die numerische Integration steigt dabei quadratisch zur Anzahl der verwendeten Altersintervalle an. Diese Systeme sind ebenfalls sehr empfindlich, wenn ihre Ergebnisse auch nur qualitativ der Struktur der Daten entsprechen sollen. Allein die Berechnung der zahlreichen Parameter und der Anfangsbedingungen würde gewaltigen Rechenaufwand erfordern.

Ein dabei noch nicht berücksichtigter Einfluß auf die Epidemiologie ist das räumliche Ausbreitungsmuster.

Durch inhomogene Durchmischung der Infektiösen mit den Suszeptiblen entstehen weitere Abweichungen von den ortsunabhängigen Modellen. Dies kommt besonders zur Auswirkung, wenn nur wenig Infektiöse vorhanden sind (z.B. während des Winters), oder wenn nur wenig Suszeptible vorhanden sind (z.B. nach Impfungen). Wir müssen uns eingestehen, daß eine vollständige Beschreibung eines epidemiologischen Geschehens in einem "Raum", der Ort und Zeit eng verkoppelt enthält, stattfinden müßte.

Ein realistisches Impfmodell könnte man eigentlich erst unter der Voraussetzung entwickeln, daß über die Epidemiologie von Wildvirus und auch Impfvirus Klarheit besteht.

Wir konnten zwei einfache Impfmodelle entwickeln, deren Aussage unabhängig vom Paralyse-Mechanismus besteht.

Ich glaube, daß biologische Vorgänge wie die Epidemiologie sich zwar im Prinzip vollständig durch mathematische Systeme beschreiben lassen, allerdings treten bei der Bestimmung von den vielen Parametern Probleme auf. Deterministische Modelle mit vielen Kompartiments sind sehr unübersichtlich (z.B. Cvjetanovic et al., 1982), und können bei unzureichenden Daten nicht weiter führen.

LITERATUR:

Abrahamson, H. und Greenberg (1955). "Acute Poliomyelitis in Infants under One Year of Age: Epidemiologic and Clinical Factors." Pediatrics 16, 478-488.

Anders, W., M.Schär und F.Friza (1960). "Die epidemiologische Situation der Poliomyelitis in der BRD, der Schweizerischen Eidgenossenschaft und der Republik Österreich." Bundesgesundhbl. 3, 353-361.

Andre, F.E. (1978). "Poliomyelitis Vaccines in Belgium: 20 Years of Experience." Dev.Biol.Stand., 43, 187-93.

Assaad, F. (1978). "Poliomyelitis Vaccination Benefits versus Risk." Dev.Biol.Stand.,43, 141-150.

Badham, J. (1836). Lond. Med. Gaz. 17, 115ff.

Bang, F.B. (1975). "Epidemiological Interference." Int.J.Epid. 4, 337-342.

Bell, C. (1836). "The Nervous System of the Human Body" erklärt in einer Reihe von Schriften, die vor der Gesellschaft verlesen wurden. Royal Soc. of London, 3rd ed. London, 434ff.

BGB (1960). Mitteilungen aus dem Bundesgesundheitsamt: "Zur Frage der Lebendimpfung gegen Poliomyelitis."

Bijkerk, H. (1978). "Poliomyelitis Epidemic in the Netherlands, 1978." Dev.Biol.Stand. 43, 195-206.

Bodian, D. und R.S.Pfaffenberger (1954). "Poliomyelitis Infection in Households; Frequency of Viremia and Specific Antibody Response." Am.J.Hyg. 60, 83-98.

Brown, J.R., A.S.Baker und J.H. Schieble (1954). "The Effect of Gamma Globulin on Subclinical Infection in Familial Associates of Poliomyelitis Cases. I.Quantitative Estimation of Fecal Virus." J.Immun.73, 54-61.

Burton, G.J. und J.F.Fraumeni (1981). New Engl. J.Med. 305, 1517f.

Colmer, G. (1843). "Paralysis in Teething Children." Am.J.Med.Sci. 5, 248ff.

Cordier, S. (1888). "Relation d´une epidemic de paralysic atropique de l´enfance." Lyon.Med. 57, 48ff.

Cossart, Y. (1977). "Evolution of Poliovirus since Introduction of Attenuated Vaccine." Brit.Med.J., 1, 1621-23.

Cvjetanovic, B., B.Grab und H.Dixon (1982). "Epidemiological Models of Poliomyelitis and Measles and their Application in the Planning of Immunization Programmes." Bull.WHO, 60 (3), 405-422.

Dauer, C.C. (1955). "The changing Age Distribution of Paralytic Poliomyelitis." Ann.N.Y.Acad.Sci. 61, 943-955.

Dietz, K. (1975). "The Incidence of infectios Diseases under the Influence of seasonal Fluctuations." Lecture Notes in Biomath., 11, 1-5.

Dietz, K. (1979). "Epidemiologic Interference of Virus Populations." J.Math.Biol. 8, 291-300.

Ehrengut, W. und J. (1978). Convulsions following Oral Polio Immunisation." Dev.Biol.Stand. 43, 165-171.

Enders, J.F., T.H.Weller und F.C.Robbins (1949). "Cultivation of the Lansing Strain of Poliomyelitis Virus in Cultures of various Human Embryonic Tissues." Science 109, 85-87.

Foster, C., J.H.Jones, W.Henle, F.Dorfman (1943). "Relation of Food Intake to Response of Mice inokulated with Lansing String of Murine Poliomyelitis Virus." Science, 97, 207f.

Gear, J.H.S. (1955). "Poliomyelitis in the underdeveloped Areas in the World." WHO Monograph 26, Genf, 31-58.

Grossman, Z., I.Gumowski und K.Dietz (1977). "The Inzidence of Infectious Diseases under the Influence of Seasonal Fluctuations - Analytical Approach." Nonlinear Systems and Appl., Academic Press, 525-548.

Hammon, W.McD. und E.H.Ludwig (1957). "Possible protective Effect of previous Type 2 Infection against Paralytic Poliomyelitis is due to type 1 Virus." Amer.J.Hyg. 66, 274.

Heine, J. von (1840). "Beobachtungen über Lähmungszustände der unteren Extremitäten und deren Behandlung." Stuttgart.

Heine, J. von (1860). "Spinale Kinderlähmung." Stuttgart.

Hillis, A. (1979). "A mathematical Model for the Epidemiological Study of Infectious Diseases." Int.J.Epid. 8, 167- 176.

Horstmann, D.M. (1955). "Poliomyelitis: Severity and Type of Disease in different Age groups." Ann.N.Y.Acad. Sci. 61, 956-967.

Howe, H.A. und J.L.Wilson (1959). "Poliomyelitis in Viral and Rickettsial Infections of Man." (Rivers, T.M. und F.L.Horsfall, eds.) 432-478.

Katzmann, W. und K.Dietz (1982). "Evaluation of Eradication Strategies for Virus Infections."

Kolmer, J.A. (1936). "Vaccination against Acute Anterior Poliomyelitis." Am.J.Pub.Health 26, 126f.

Lapinleimu, K. und M.Stenvik (1981). "Experiences with Polio Vaccination and Herd Immunity in Finland." Dev.Biol.Stand. 47, 241-246.

Medin, O. (1891). Proc.10th.Int.Congr.Med., Berlin 2, 37ff.

Melnick, J.L. und N.Ledinko (1953). "Development of Neutralizing Antibodies against the three Types of Poliomyelitis Virus during an Epidemic Period." Am.J.Hyg. 58, 207-222.

Mortimer, E.A., M.Lipson Lepow, E.Gold und R.C.Robbins (1981). New Engl.J.Med. 305, 1517f.

Nathanson, N. und J.R.Martin (1979). "The Epidemiology of Poliomyelitis: Enigmas surrounding its Appearance, Epidemicity and Disappearance." Am.J.Epid.110, 672-92.

Nicholas, D.D., J.H.Kratzer, S.Ofosu-Amaah und D.W.Belcher (1977). "Is Poliomyelitis a serious Problem in Developing countries? - the Danfa Experience." Brit.J.Med., 1, 10[illegible]-12.

Nightingale, E.O. (1977). "Recommendations for a National Policy on the Poliomyelitis Vaccination." New Engl. J.Med. 297, 249-253.

Ofusu-Amaah, S., J.H.Kratzer, D.D.Nicholas (1977). "Is Poliomyelitis a serious Problem in Developing Countries? - Lameness in Ghanian Schools." Brit.J. Med., 1, 10012-14.

Paul, J.R. (1955). "Epidemiology of Poliomyelitis." WHO-Monograph 26, 9-30.

Paul, J.R. und D.M.Horstmann (1955). "A Survey of Poliomyelitis Virus Antibodies in French Marrocco." Am.J.Trop.Med.Hyg. 4, 512-524.

Pettinen, K.(1978). "Benefits and Risks of Killed Polio Vaccine. Experiendes in Finland." Dev.Biol.Stand., 43, 159-163.

Poetschke, G. und O.Klamerth (1965). "Virus und Virusinfektionen." In "Handbuch der allg. Pathologie." (Büchner, Letterer, Roulet, eds.) 11/2, 315-505.

Pöhn, H.P. (1978). "Poliomyelitis-Schluckimpfungen in der BRD einschl. Berlin-W 1968-1976(77)." Bundesgesundhbl. 21, 129-134.

Ranke, H. (1932). "Istar als Heilgöttin in Ägypten." in "Studies presented to F.L.Griffith." London, 412ff.

Rosen, L. und G.Thooris (1953). "Poliomyelitis in French Oceania. Epidemiologic Observations on an Outbreak with Notes on the Incidence of Paralysis following intramuskular Injections." Am.J.Hyg., 57, 237-252.

Rossier, E, P.H.Phipps und O.Pepin (1978). "Benefits and Risks of Attenuated Polio Vaccine Strains in a Community Immunized with Inaktivated Polio Vaccine." Dev.Biol.Stand. 43, 179-185.

Sabin, A.B. (1952). "Transitory Appearance of Type II Neutralizing Antibody in Patients infected with TypeI Poliomyelitis Virus." J.Exp.Med. 96, 99 -106.

Sabin, A.B. (1957). "Properties and Behavior of Orally administered Attenuated Poliovirus Vaccine." J.A.M.A. 164, 1216-23.

Sabin, A.B., M.Ramos-Alvarez, J.Alvarez-Amezquita et al. (1960). "Effects of rapid Mass Immunization of a Population with life, oral Poliovirus Vaccines under Conditions of massive Enteric Infection with other Viruses." Sec.Int.Conference on Live Polio Vaccines, Washington, DC, Pan American Sanitary Bureau,377-385.

Sabin, A.B. (1963). "Poliomyelitis in the Tropics: Increasing Incidence and Properties for Control." Trop.Geogr.Med. 15, 38-44.

Sabin, A.B. (1978). "Evaluation and Direction in Continuing Application of Polio Vaccination." A.J.C.P. 136-140.

Sabin, A.B. (1981). "Paralytic Poliomyelitis: Old Dogmas and New Perspectives." Rev.Inf.Dis. 3, 543-564.

Salk, J.E. (1955). "Considerations in the Preparation and Use of Poliomyelitis Virus Vaccine." J.A.M.A. 158, 1239-48.

Salk, J.E. (1978). "Immunization against Poliomyelitis: Risk/Benefit/Cost in a changing Context." Dev.Biol. Stand. 43, 151-157.

Salk, T. und D.Salk (1977). "Control of Influenza and Poliomyelitis with Killed Virus Vaccines." Science, 195, 834-847.

Skelekov, A. (1955). "Relation of Poliomyelitis Virus Types to clinical Disease and geographic Distribution - a perlimanary report." Ann.N.Y.Acad.Sci. 61, 998-1004.

Smith, C.E. (1970). "Prospects for the Control of Disease." Proc.Roy.Soc.Med. 63, 1181-90.

Smith, H.L. (1981). "Multiple stable Subharmonics for a periodic epidemic Model." Preprint.

Syverton, J.T. (1955). "Poliomyelitis Virus Variation." Ann.N.Y.Acad.Sci, 61, 895-898.

Uehleke, B. (1979). "Chaos in Diskreten und Kontinuierlichen Dynamischen Systemen." Diplomarbeit in Physik an der Universität Tübingen.

Ulfah, M.N., S.Parostho, T.Sadjimin, J.E.Rohde (1981). "Polio and Lameness in Yogyakarta, Indonesia." Int.J. Epid. 10, 171-175.

Weise, H.J. (1978). "Poliomyelitis in der BRD einschl. Berlin-W 1968-1977." Bundesgesundhbl. 21, 121-128.

Wickmann, I. (1911). "Die akute Poliomyelitis bzw. Heine-Medinśche Krankheit." Berlin.

Wyatt, H.V. (1975). "Is Poliomyelitis a genetically determined Disease?" Med.Hyp. 1, 23-32 und 35-42.

Wyatt, H.V. (1976). "Provocation Poliomyelitis and Entry of Poliovirus to the CNS." Med.Hyp. 1, 269-274.

Yorke, J.A., N.Nathanson, G.Pianigiani und J.Martin (1979). "Seasonality and the Requirements for Perpetuation and Eradication of Viruses in Populations." Am.J. Epid. 109, 103-123.

Lebenslauf

Am 7. 3. 1956 wurde ich, Hans Bernhard Uehleke, als Sohn des Hartmut Uehleke und der Inge Uehleke, geb. Patzke, in München geboren.

Von 1962 bis 1966 besuchte ich die Volksschule in Tübingen, anschließend bis 1972 das Keplergymnasium in Tübingen und dann das Steigerwald-Landschulheim in Wiesentheid, wo ich 1974 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1974/75 nahm ich das Studium der Physik und der Medizin an der Universität Tübingen auf. Im Sommer 1976 legte ich die Ärztliche Vorprüfung und das Vordiplom in Physik ab. Am 13. 7. 1979 absolvierte ich die Diplomprüfung in Physik; die Diplomarbeit mit dem Titel »Chaos in diskreten und kontinuierlichen dynamischen Systemen« fertigte ich unter Anleitung von Prof. W. Güttinger am Institut für Informationsverarbeitung der Universität Tübingen an. Am 15. 4. 1981 legte ich die Ärztliche Prüfung ab und erhielt am 21. 4. 1981 die Approbation als Arzt. Am 6. 8. 1982 promovierte ich im Fachbereich Chemie der Universität Tübingen zum Doktor der Naturwissenschaften; die Dissertation mit dem Titel »Chaos in einem stückweise linearen System: analytische Resultate« fertigte ich unter Anleitung von Prof. O. E. Rössler am Institut für Physikalische und Theoretische Chemie der Universität Tübingen an.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45